



TESIS DE DOCTORADO

HERENCIA Y CÁNCER DE MAMA

Vanesa Rodríguez Fernández

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
AÑO 2021





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

HERENCIA Y CÁNCER DE MAMA

D^a. Vanesa Rodríguez Fernández

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, a 20 de abril de 2021

Fdo. Vanesa Rodríguez Fernández





AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS HERENCIA Y CÁNCER DE MAMA

D. Jorge F. Cameselle Teijeiro
D. Alejandro Novo Domínguez

INFORMAN:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D^a. *Vanesa Rodríguez Fernández*, bajo nuestra dirección, y autorizamos su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el *Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC*, y que como directores de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en Reglamento de Estudios de Doctorado, declaramos también que la presente tesis de doctorado es idónea para ser defendida en base a la modalidad de Monográfica con reproducción de publicaciones, en las que la participación de la doctoranda fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, a 20 de abril de 2021

Fdo. Jorge F. Cameselle Teijeiro

Fdo. Alejandro Novo Domínguez





AUTORIZACIÓN DEL TUTOR DE LA TESIS HERENCIA Y CÁNCER DE MAMA

D. Manuel Pereiro Ferreirós

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D^a. *Vanessa Rodríguez Fernández*, bajo mi tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el *Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC*, y que como tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en Reglamento de Estudios de Doctorado, declaro también que la presente tesis de doctorado es idónea para ser defendida en base a la modalidad de Monográfica con reproducción de publicaciones, en las que la participación de la doctoranda fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, a 20 de abril de 2021

Fdo. Manuel Pereiro Ferreirós



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DE DOCTORADO
HERENCIA Y CÁNCER DE MAMA

Vanesa Rodríguez Fernández

Directores:

Dr. Jorge F. Cameselle Teijeiro; Doctor en Medicina y Cirugía, Facultativo Especialista de Área de Medicina Familiar y Comunitaria en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Investigador.

Prof. Dr. Alejandro Novo Domínguez; Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Santiago de Compostela, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela.

Tutor:

Prof. Dr. Manuel Pereiro Ferreirós; Profesor titular de Dermatología de la Facultad de Medicina y Coordinador del Programa de Doctorado en Investigación Clínica en Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.





D^a. Vanesa Rodríguez Fernández declara
no tener ningún conflicto de intereses en relación con la Tesis Doctoral titulada
“Herencia y cáncer de mama”.

En Santiago de Compostela, a 20 de abril de 2021

Fdo. Vanesa Rodríguez Fernández



A mis padres, por darme fuerza y ese vínculo irrompible

A Jose e Inés, por su cariño y continua motivación

A Jorge, por ser mi mayor inspiración y apoyo

A Elena, por ser mi dos y estar siempre ahí



*“La vida no es fácil, para ninguno de nosotros. Pero... ¡qué importa!
Hay que perseverar y, sobre todo, tener confianza en uno mismo. Hay que sentirse
dotado para realizar alguna cosa y esa cosa hay que alcanzarla, cueste lo que
cueste”*

Marie Curie



AGRADECIMIENTOS

Cuando comencé este trabajo de investigación, hace ya más de tres años, recibí el apoyo de muchos compañeros. Ahora, al finalizarlo, hago balance de la ayuda recibida y me doy cuenta de que la colaboración de cada uno de ellos ha sido imprescindible para la realización de esta tesis doctoral.

Un agradecimiento especial a los Directores:

Al Dr. Jorge F. Cameselle Teijeiro, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Anatomía Patológica y Medicina de Familiar y Comunitaria. Con especial interés por la investigación, cuenta con un largo y brillante curriculum vitae. Pero él es y será siempre, simplemente, el “*Médico de ADICAM*”. Aunque en realidad es mucho más que eso, es más que un médico; es una buena persona, preocupado por los demás, amigo de todos y con una enorme alegría vital. Cuando comencé a preparar mi tesis doctoral recuerdo que me dio dos consejos muy sencillos: el primero, “la clave de toda investigación es la capacidad de síntesis y profundidad científica”; y segundo “investigar es muy fácil: consiste en hacernos preguntas y tratar de obtener respuestas mediante el método científico, el proceso de evaluación estadística es sencillo, la calidad de la investigación vendrá dada por el rigor y la fiabilidad de los datos recogidos”. Además añadió algo que siempre me dio fuerza y tranquilidad: “haremos juntos esta investigación como si emprendiéramos un viaje al futuro para regresar con una información que solo está esperando a que alguien vaya a buscarla”. Así me he sentido durante toda la investigación, viajando al futuro y de su mano. Concluido este viaje, ya con los pies en el presente y tocando suelo, solo puede decirle: ¡Jorge, gracias por ser cómo eres y aparecer en mi camino!

Al Profesor Dr. Alejandro Novo Domínguez, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago. Gracias por su hospitalidad, por la confianza y el apoyo que en todo momento me ha brindado. Durante mi época de estudiante, sus clases hicieron despertar en mí el interés por la Obstetricia y Ginecología, y posteriormente gracias a las facilidades que me ha dado he podido desarrollar este trabajo de investigación.

Gracias también:

A ADICAM, la *Asociación de personas afectadas de Cáncer de Mama y Cáncer Ginecológico de la provincia de Pontevedra*. Esta Asociación, que preside en la actualidad Dña. Olga Sotelo Pastoriza, fue fundada en Cangas do Morrazo en el año 2001 y cuenta en la actualidad con 1578 socios y socias, la mayoría de ellas afectadas de cáncer de mama. Son una de las Asociaciones de Enfermas más activas de España y representan un icono en el mundo del asociacionismo. ADICAM cuenta, desde hace años, con su propio grupo de investigadores en oncología clínica y son ya muchas las publicaciones científicas en revistas internacionales que llevan su sello “*Clinical Oncology Research Center ADICAM. Cangas (Spain)*”. Durante los más de tres años que duró esta investigación se han volcado con nosotros.

Al Dr. Fernando Carlos Schmitt, Profesor e Investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oporto, Director del IPATIMUP (*Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto*) y experto en patología mamaria. Gracias por el constante apoyo que brinda a nuestro grupo de investigación, del que es una pieza clave. En la actualidad, es el coordinador para toda Portugal del proyecto RISE-Health Research Network, dedicado a la investigación clínica y traslacional.

Al Dr. Javier Valdés Pons, Ginecólogo del Complejo Hospitalario de Vigo y Presidente de la Sociedad Gallega de Contracepción, por haber abierto la puerta que me llevó a iniciar esta investigación, su apoyo atemporal y motivación para lanzarme a una nueva aventura.

Al Dr. Pereiro Ferreirós, Profesor titular de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y Coordinador del Programa de Doctorado en Investigación Clínica en Medicina, por su total disponibilidad y ayuda ante las dificultades surgidas.

A los Servicios de Archivo General y Biblioteca del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo por las enormes facilidades dadas por todo el personal, que pese a su gran carga de trabajo colaboraron desde el anonimato con una disponibilidad excepcional.

A mis compañero/as, médico/as, enfermero/as, matron/as y auxiliares del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; por sus ánimos y enseñanzas desde el inicio de la residencia. Especialmente a mi segunda madre, la Dra. Laura González, por iniciarme en este camino y confiar siempre en mí. Sin olvidarme de mis princesas Yaiza, por su amistad y apoyo.

A la Dra. Rosa Mallo Alonso, Radióloga y Coordinadora de la Unidad de Patología de Mama del Área Sanitaria de Vigo; a la Dra. María José Lamas y Dr. Ángel de la Orden, ginecólogos; y a los cirujanos, Dr. Gonzalo De Castro y Dra. Georgina Freiría Barreiro; así como al resto del personal médico, enfermeras, auxiliares y secretarias de dicha Unidad de Mama del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; por su colaboración y gran trabajo.

A la Unidad de Alto Riesgo del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, a la Dra. Isabel Lorenzo, la Dra. Isaura Fernández y la Dra. María José Lamas; por su inestimable labor y dedicación.

A los numerosos compañeros/as de atención Primaria de Vigo que llevan durante años colaborando, de manera desinteresada, aportando información clínica de sus enfermas para el enriquecimiento de nuestra base de datos sobre cáncer de mama.

A todo el personal de los Servicios de Radioterapia del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo; la inclusión de la agregación familiar de cáncer y la minuciosidad de sus historias clínicas siempre nos ha llamado positivamente la atención.

A todo el personal del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, por su implicación en el desarrollo de la técnica de la biopsia del ganglio centinela, fundamental para evitar la morbilidad de la linfadenectomía axilar en el cáncer de mama.

Al personal del Hospital de Povisa, a la Dra. Elena Figueiredo, Dr. Francisco Estévez, Dra. Ana Alonso, Dra. M^a Dolores Granados y Dr. Richard Prieto, ginecólogos; al Dr. Pablo Fernández y Dra. Elena Oujo, patólogos; a la Dra. Ana Rocha y Dr. Daniel Mera, radiólogos; a la Dra. Clara Senín y Dra. Andrea Saenz, oncólogas; a la Dra. Ana Triñanes, oncóloga-radioterapeuta; al Dr. Ceferino Gutiérrez, médico nuclear; por su desinteresada colaboración.

A todo el personal de los Servicios de Oncología Médica, Cirugía General, Anatomía Patológica y Radiología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo y Pontevedra.

A todo el personal de los Laboratorios de Genética que han elaborado los informes genéticos aportados por las enfermas para esta investigación: Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Unidad de Genética del Complejo Hospitalario Universitario de Coruña, Reference Laboratory Genetics de L'Hospitalet de Llobregat, Unidad de Consejo Genético en Cáncer del Hospital Clínico Universitario de Valencia, Unidad de Genética del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil y Unidad de Inmunología y Genética del Hospital Universitario de Badajoz.

A todo el personal de las clínicas de Fertilidad IVI de Vigo y Quirónsalud de A Coruña, por su labor a la hora de evitar la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia.

Nuestro agradecimiento y recuerdo al personal que trabajó y cuidó a las/os enfermas/os de cáncer de mama en los hospitales de nuestra ciudad, hoy ya desaparecidos, Xeral de Vigo y Municipal de Vigo (en la actualidad, Hospital Nicolás Peña); así como otras pequeñas clínicas también desaparecidas pero que prestaron atención sanitaria en nuestra ciudad durante las décadas que precedieron a esta investigación.

Por último, y no por ello menos importante, a las enfermas de cáncer de mama. Las que están y las que ya no están. A sus familias. Todas ellas han sido muy generosas y han compartido con nosotros sus recuerdos, algunos de ellos dolorosos. Han hecho que este trabajo tenga para mí un sentido especial. Muchas gracias.



Resumen: La prevención del cáncer de mama (CM) exige un cambio: orientar el cribado poblacional hacia un cribado individualizado en función de los factores de riesgo; entre estos, la agregación familiar de cáncer cobra especial relevancia. Los avances en genética y prevención del CM nos plantean un nuevo paradigma: el CM como enfermedad familiar. Las opciones profilácticas (mastectomía y salpingooforectomía) y el diagnóstico genético preimplantacional han de implementarse con equidad a las familias de riesgo. Construimos una base de datos que incluyó información clínica, histológica e inmunohistoquímica de los/as enfermos/as con CM de nuestra área sanitaria (1970-2020); y también un registro de esquelas (con más de 150.000 familias) que nos proporcionó la estructura familiar de muchos de ellos. La construcción de un árbol genealógico es un proceso dinámico. Gracias a estas bases de datos mejoramos la calidad de los árboles genealógicos, evitando el sesgo de “memoria” (no recuerdan lo que sucedió a algunos de sus ancestros) y el sesgo de “confidencialidad intrafamiliar” (no siempre disponen de información veraz sobre el historial clínico de sus familiares). Estudiamos diferentes aspectos relacionados con la “Herencia y el CM” en una serie de 5000 CM diagnosticados y/o tratados en nuestra área sanitaria. Incluimos 12 angiosarcomas de mama y 71 CM masculinos. Describimos la agregación familiar de cáncer y las mutaciones en los genes relacionados con síndromes hereditarios de CM, así como las características asociadas a los CM *BRCA* positivos. Todo ello nos permitió sugerir nuevos criterios para indicar un estudio genético y sumarlos a los descritos por las diferentes guías. El seguimiento prospectivo durante más de 40 años a 50 familias a partir de un caso probando (enfermas diagnosticadas de CM en la década de los 70s y 80s) nos permitió clasificar los CM en: Esporádicos (60%), Familiares (29%) y Hereditarios (12%).

Palabras clave: Cáncer de Mama, Síndrome de Cáncer de Mama Hereditario, *BRCA1/2*, Angiosarcoma de Mama, Cáncer de Mama Masculino.

Resumo: A prevención do cancro de mama (CM) require un cambio: orientar o cribado da poboación ao cribado individualizado en función dos factores de risco; entre estes, a agregación familiar de cancro cobra especial relevancia. Os avances en xenética e prevención do CM propoñen un novo paradigma: o CM como enfermidade familiar. As opcións profilácticas (mastectomía e salpingo-ooforectomía) e o diagnóstico xenético preimplantacional deben implementarse con equidade nas familias de risco. Construimos unha base de datos que incluía información clínica, histolóxica e inmunohistoquímica dos/as enfermos/as de CM da nosa área sanitaria (1970-2020); e tamén un rexistro de necrolóxicas (con máis de 150.000 familias) que nos proporcionou a estrutura familiar de moitos deles. Construír unha árbore xenealóxica é un proceso dinámico. Grazas a estas bases de datos melloramos a calidade das árbores xenealóxicas, evitando o sesgo de "memoria" (non recordan o que pasou con algúns dos seus devanceiros) e o sesgo de "confidencialidade intrafamiliar" (non sempre teñen información precisa sobre a historia clínica dos seus familiares). Estudamos diferentes aspectos relacionados coa "Herdanza e o CM" nunha serie de 5000 CM diagnosticados e/ou tratados na nosa área sanitaria. Incluímos 12 anxiosarcomas de mama e 71 CM masculinos. Describimos a agregación familiar de cancro e as mutacións en xenes relacionados con síndromes hereditarios de CM, así como as características asociadas aos CM *BRCA* positivos. Todo isto permitiunos suxerir novos criterios para indicar un estudo xenético e engadilos aos xa descritos polas diferentes guías. O seguimento

prospectivo de 50 familias durante máis de 40 anos a partir dun caso probando (pacientes diagnosticados de CM na década dos 70s e 80s) permitiunos clasificar os CM en: Esporádicos (60%), Familiares (29%) e Hereditarios (12%).

Palabras clave: Cancro de Mama, Síndrome de Cancro de Mama Hereditario, *BRCA1/2*, Angiosarcoma de Mama, Cancro de Mama Masculino.

Abstract: The prevention of breast cancer (BC) requires a change: orient population screening towards individualized screening based on risk factors; among these, the familial aggregation of cancer acquires special relevance. Advances in the genetics and the prevention of BC provide us with a new paradigm: BC as a family disease. Prophylactic options (mastectomy and salpingo-oophorectomy) and preimplantation genetic diagnosis must be implemented with equity to high-risk families. We built a database that included clinical, histological and immunohistochemical information of BC patients in the health area of Vigo (1970-2020); and also a registry of obituaries (with more than 150,000 families) that provided us with the family structure of many of them. Building a genealogical tree is a dynamic process. Thanks to these databases we improve the quality of the genealogical trees avoiding the “memory” bias (they do not remember what happened to some of their ancestors) and the “intrafamily confidentiality” bias (they do not always have accurate information about the medical history of their relatives). We study different aspects related to "Heredity and BC" in a series of 5000 BCs diagnosed and/or treated in our health area. We included 12 angiosarcomas of the breast and 71 male BCs. We describe familial aggregation of cancer and mutations in genes related to hereditary BC syndromes, as well as the characteristics associated with *BRCA*-positive BCs. All of this allowed us to suggest new criteria to indicate a genetic study. The prospective follow-up for more than 40 years to 50 families from a testing case (patients diagnosed with BC in the 70s and 80s) allowed us to classify the BCs into: Sporadic (60%), Familial (29%) and Hereditary (12%).

Key words: Breast Cancer, Hereditary Breast Cancer Syndrome, *BRCA1/2*, Angiosarcoma of the Breast, Male Breast Cancer.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	3
3. REVISIÓN CRÍTICA.....	4
3.1. El cáncer de mama: actualización	4
3.1.1. Definición de cáncer de mama.....	4
3.1.2. Tumores malignos no epiteliales de la mama	5
3.1.3. Epidemiología del cáncer de mama. Factores de riesgo.....	5
3.1.4. Clasificación histológica.....	7
3.1.5. Clasificación molecular	12
3.1.6. Firmas genéticas	13
3.1.7. Estadificación TNM.....	15
3.1.8. Cáncer de mama esporádico, familiar y hereditario. Definición y prevalencia.....	18
3.2. Cáncer hereditario	19
3.2.1. Introducción. Incidencia y prevalencia del cáncer.....	19
3.2.2. Concepto de cáncer hereditario	21
3.2.3. Base biológica/genética del cáncer	23
3.2.4. El proceso del asesoramiento genético.....	25
3.2.5. El árbol genealógico	26
3.2.5.1. Estandarización del árbol genealógico.....	27
3.2.5.2. Ejemplos prácticos.....	28
3.2.6. Estudio genético.....	29
3.2.7. Nomenclatura de las mutaciones (variantes genéticas).....	30
3.3. Síndrome de cáncer de mama hereditario.....	32
3.3.1. Concepto.....	32
3.3.2. Alelos de susceptibilidad al cáncer de mama y cáncer de ovario	32
3.3.3. Genes de susceptibilidad con alta penetrancia.....	35
3.3.3.1. <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	35
3.3.3.2. TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni).....	40
3.3.3.3. CDH1 (Cáncer gástrico difuso hereditario)	40
3.3.3.4. PTEN (Síndrome de Cowden).....	41
3.3.3.5. SKT11 (Síndrome de Peutz-Jeghers).....	43
3.3.4. Genes de susceptibilidad con penetrancia moderada	43
3.3.4.1. PALB2.....	43
3.3.4.2. CHEK2.....	44
3.3.4.3. ATM.....	44
3.3.4.4. Parálogos RAD51	45
3.3.4.5. BRIP1.....	45
3.3.4.6. BARD1.....	45
3.3.4.7. FANCM	45
3.3.5. Otros genes de posible susceptibilidad.....	45
3.3.5.1. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (síndrome de Lynch)	45
3.3.5.2. MRE11, RAD50, NBS1	46
3.3.5.3. NF1 (Neurofibromatosis tipo 1).....	46
3.3.6. Alelos de predisposición de baja penetrancia.....	46
3.3.7. Características patológicas y moleculares de los tumores.....	46

3.3.7.1.	Tumores asociados a <i>BRCA</i>	46
3.3.7.2.	Tumores asociados a genes no <i>BRCA</i> (<i>BRCAX</i>).....	46
3.3.8.	Diagnóstico clínico.....	47
3.3.8.1.	CM triple negativo y genes <i>BRCA1/2</i> y <i>BRCAX</i>	48
3.3.8.2.	CO y mutación en genes <i>BRCA1/2</i> y genes <i>BRCAX</i>	48
3.3.8.3.	CM en varón y mutación <i>BRCA1/2</i> y <i>BRCAX</i>	48
3.3.9.	Pronóstico de las neoplasias en portadores de mutación.....	48
3.3.9.1.	Pronóstico del CM.....	48
3.3.9.2.	Pronóstico del CO.....	49
3.3.9.3.	Pronóstico del cáncer de próstata.....	49
3.3.10.	Estrategias reductoras de riesgo: prevención primaria en <i>BRCA1/2</i>	49
3.3.10.1.	Mastectomía bilateral profiláctica (MBP).....	49
3.3.10.2.	Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP).....	49
3.3.11.	Estrategias reductoras de riesgo: prevención secundaria.....	50
3.3.11.1.	Cribado mamario en portadoras <i>BRCA1/2</i>	50
3.3.11.2.	Cribado ginecológico en portadoras <i>BRCA1/2</i>	51
3.3.11.3.	Cribado mamario en genes <i>BRCAX</i>	51
3.3.11.4.	Cribado de otras neoplasias (Tablas 28 y 29).....	51
3.3.12.	Asesoramiento reproductivo.....	53
3.3.12.1.	Diagnóstico genético preimplantacional (DGP).....	53
3.3.12.2.	Vitrificación de ovocitos.....	55
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	56
4.1.	Tipo de estudio.....	56
4.2.	Población de estudio.....	56
4.3.	Tamaño y características de la muestra.....	56
4.4.	Ética y confidencialidad de los datos.....	58
4.5.	Calidad de los datos.....	58
4.6.	Variables estudiadas.....	58
4.6.1.	Variables clínicas.....	58
4.6.2.	Variables histopatológicas.....	58
4.6.3.	Variables de estadificación TNM.....	59
4.6.4.	Variables moleculares.....	59
4.6.5.	Variables “curvas de supervivencia”.....	60
4.6.6.	Variables “neoplasias malignas múltiples”.....	60
4.6.7.	Variables genéticas.....	60
4.7.	Evaluación estadística de los resultados.....	61
4.8.	Estructura del trabajo y tratamiento de la bibliografía.....	62
5.	RESULTADOS.....	63
5.1.	Serie global de cánceres de mama femeninos.....	65
5.2.	Serie de angiosarcomas mamarios.....	87
5.3.	Serie de cánceres de mama masculinos.....	92
5.4.	Serie de cánceres de mama femeninos hereditarios.....	102
5.5.	Seguimiento de más de 40 años de una cohorte de 50 familias.....	123
5.6.	Salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas.....	131
5.7.	Diagnóstico genético preimplantacional.....	134

6. DISCUSIÓN.....	135
6.1. Serie global de cánceres de mama femeninos	135
6.2. Serie de angiosarcomas mamarios.....	141
6.3. Serie de cánceres de mama masculinos.....	147
6.4. Serie de cánceres de mama femeninos hereditarios.....	153
6.5. Seguimiento de más de 40 años de una cohorte de 50 familias.....	158
6.6. Salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas.....	160
6.7. Diagnóstico genético preimplantacional.....	165
7. CONCLUSIONES	167
8. BIBLIOGRAFÍA	172
9. ANEXO: PUBLICACIONES RELATIVAS A LA TESIS DOCTORAL.....	188
9.1. Serie de casos: Cánceres de mama <i>BRCA1/2</i> positivos.....	188
9.2. Serie de casos: Angiosarcomas mamarios.....	189
9.3. Serie de casos: Cánceres de mama masculinos.....	190
9.4. Serie de casos: Cánceres masculinos y herencia	191
9.5. Serie de casos: Cánceres masculinos y cánceres múltiples	192
9.6. Serie de casos: Salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas	193
9.7. Caso clínico: Enfermedad de Paget de la mama masculina	194
9.8. Caso clínico: Angiosarcoma primario de mama.	195
9.9. Caso clínico: Angiosarcoma de mama radioinducido.....	196
9.10. Caso clínico: Angiosarcoma de mama radioinducido en varón.....	197
9.11. Caso clínico: Síndrome Stewart-Treves	198
9.12. Caso clínico: Carcinoma escamoso cutáneo mamario	199



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Anatomía de la mama femenina	4
Figura 2. Número (%) de nuevos casos de cáncer en mujeres españolas	5
Figura 3. Unidad terminal ducto-lobular. A. Esquema. B. Histología en 3D	7
Figura 4. CLI clásico.	8
Figura 5. Carcinoma tubular	8
Figura 6. Carcinoma mucinoso.	9
Figura 7. Carcinoma cribiforme.	9
Figura 8. Carcinoma inflamatorio de la mama. A. Eritema y edema mamario. B. Émbolo tumoral	10
Figura 9. Curvas Kaplan-Meier según grupos de riesgo.	14
Figura 10. Porcentaje casos según tipos de CM atendiendo a la implicación factores genéticos.	18
Figura 11. Incidencia estimada de cánceres en la población mundial para el periodo 2018-2040.	19
Figura 12. Cánceres más frecuentes diagnosticados a nivel mundial en 2018, ambos sexos.	19
Figura 13. Cánceres más prevalentes en España en 2018, ambos sexos (prevalencia a los 5 años)	20
Figura 14. Mutaciones en línea germinal vs. mutaciones somáticas.	21
Figura 15. Árbol genealógico de la familia de la mujer de Paul Broca (1788-1856).	22
Figura 16. Modelo de <i>two-hits</i> de Knudson.	23
Figura 17. Proporción de las causas de las mutaciones en los cánceres.	23
Figura 18. Herencia autosómica dominante.	24
Figura 19. Símbolos del árbol genealógico	27
Figura 20. Árbol genealógico de familia CMOH	28
Figura 21. Árbol genealógico de familia <i>BRCA1</i>	29
Figura 22. Variantes genéticas que predisponen al CM, incluyendo los SNP.	33
Figura 23. Susceptibilidad al CM: Loci y Genes (RR y frecuencia poblacional).	34
Figura 24. Riesgo absoluto estimado de CM asociado con las VP en 8 genes de riesgo significativo.	35
Figura 25. Proteína <i>BRCA1</i>	36
Figura 26. Proteína <i>BRCA2</i>	36
Figura 27. Mapa de España indicando las variantes de los genes <i>BRCA1/2</i>	37
Figura 28. Riesgos acumulados estimados de CM y CO a los 80 años en portadoras <i>BRCA1/2</i>	38
Figura 29. Incidencia acumulada <i>BRCA1/2</i> A. Portadoras vs no portadoras B. Según edad diagnóstico	39
Figura 30. Efectos de la E-cadherina.	41
Figura 31. Espectro fenotípico del Síndrome de Tumores Hamartomas PTEN	42
Figura 32. Síndrome de Peutz-Jeghers.	43
Figura 33. Ataxia-telangiectasia.	44
Figura 34. Esquema del procedimiento de FIV+DGP con tiempos estimados	54
Figura 35. Histograma con la distribución por edades del CM femenino	65
Figura 36. Supervivencia global de la serie total de CM femeninos	66
Figura 37. Supervivencia de la serie total de CM femenino según el estado menopáusico	67
Figura 38. Supervivencia del CM “in situ sin microinfiltración” vs. “in situ con microinfiltración”	68
Figura 39. Supervivencia del CM “in situ” vs. “infiltrante”	69
Figura 40. Supervivencia de la serie total de CM en función de la época del diagnóstico.	72
Figura 41. Supervivencia de los CM in situ en función de la época del diagnóstico	73
Figura 42. Supervivencia de los CM infiltrantes en función de la época del diagnóstico.	73
Figura 43. Supervivencia de CM infiltrantes en relación a diferentes factores pronósticos clásicos	74
Figura 44. Supervivencia de la serie total de CM en relación al sistema TNM	75
Figura 45. Supervivencia de la serie total de CM en relación al índice pronóstico de Nottingham	75
Figura 46. Supervivencia de la serie total de CM en relación con los receptores estrogénicos	76

Figura 47. Supervivencia de la serie total de CM en relación con los receptores de progesterona.....	76
Figura 48. Supervivencia de la serie total de CM en relación con la sobreexpresión de HER2.....	77
Figura 49. Supervivencia de la serie total de CM en relación con el índice de proliferación Ki67	77
Figura 50. Supervivencia de CM en función del subtipo molecular.....	78
Figura 51. Supervivencia de los CM infiltrantes <2000 en función del subtipo molecular	79
Figura 52. Supervivencia de los CM infiltrantes ≥ 2000 en función del subtipo molecular	79
Figura 53. Curva de supervivencia global a los 10 años del seguimiento de los CM del varón	101
Figura 54. Histogramas con la edad al diagnóstico de los CM <i>BRCA1/2</i> positivos.	104
Figura 55. Histograma con la edad al diagnóstico excluyendo los CM <i>BRCA1/2</i> positivos.	105
Figura 56. Carcinoma ductal infiltrante con hileras y necrosis: imagen histológica.	112
Figura 57. Carcinoma ductal infiltrante con hileras y necrosis: imagen histológica.	112
Figura 58. Distribución por edades del CM femenino.....	136
Figura 59. Localización del CM femenino de nuestra serie	137
Figura 60. Factores asociados con peor pronóstico del CM femenino en nuestra serie	138
Figura 61. Mejoría supervivencia del CM subtipo HER2-enriquecido	139
Figura 62. Presentación clínica de los angiosarcomas.....	144
Figura 63. Porcentaje de casos según tipo de agregación familiar de nuestra cohorte de 50 familias .	158
Figura 64. Carcinogénesis del carcinoma seroso de ovario.....	161
Figura 65. Sección seriada de la trompa de Falopio y el ovario de una muestra de SOBP	163

Nota: La mayor parte de las figuras son de elaboración propia o extraídas de nuestra serie, el resto de figuras han sido obtenidas y modificadas de páginas web de acceso libre (“Reproducción bajo licencia Creative-Common”, detallándolo así a pie de figura).

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo establecidos para CM (modificables y no modificables).....	6
Tabla 2. Tipo de factores de riesgo del CM y magnitud aproximada de la relación	6
Tabla 3. Carcinomas invasivos de mama.....	7
Tabla 4. Lesiones precursoras y proliferativas intraductales.....	11
Tabla 5. Lesiones papilares.....	12
Tabla 6. Subtipos moleculares.....	13
Tabla 7. Características de los perfiles génicos	13
Tabla 8. Consideraciones generales del Sistema TNM	15
Tabla 9. Categoría T (clínica y patológica)	15
Tabla 10. Categoría N (clínica, cN).....	15
Tabla 11. Categoría N (patológica, pN).....	16
Tabla 12. Categoría M	17
Tabla 13. Grupos de Estadío Anatómico	17
Tabla 14. Clasificación del CM según su relación genética	18
Tabla 15. Principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.....	24
Tabla 16. Genes compartidos según grado de familiaridad.....	27
Tabla 17. Tipos de secuencias de referencia.....	30
Tabla 18. Ejemplos de cambios a nivel de la secuencia de ADNc.....	31
Tabla 19. Ejemplos de cambios a nivel de la secuencia de proteína	32
Tabla 20. Genes de susceptibilidad al CM y/o CO.....	34
Tabla 21. Penetrancia (riesgo de cáncer) para portadoras BRCA1/2 y población general.....	38
Tabla 22. Tasas de incidencia y riesgo acumulado estimado de CMC.....	39
Tabla 23. Riesgo (RR) de otros tumores en portadores de mutación BRCA1/2	39
Tabla 24. Tumores asociados al síndrome de Li-Fraumeni.....	40
Tabla 25. Criterios de estudio y diagnóstico del Síndrome de Tumores Hamartomas PTEN.....	42
Tabla 26. Resumen de las características clínico-patológicas según el estatus <i>BRCA1/2</i>	47
Tabla 27. Criterios de selección de estudio genético (67)	48
Tabla 28. Opciones de seguimiento en pacientes de alto riesgo BRCA1/2.....	50
Tabla 29. Recomendaciones seguimiento genes BRCA1/2 asociados a riesgo de CM/CO	52
Tabla 30. Grado histológico de Nottingham (puntuación)	59
Tabla 31. Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) (83).....	59
Tabla 32. Edad media del CM femenino según la época diagnóstica	66
Tabla 33. Distribución y edad media del CM femenino según el estado menopáusico	67
Tabla 34. Distribución de los CM femeninos según el grado de infiltración	68
Tabla 35. Edades medias de presentación de los CM femeninos según el grado de infiltración	69
Tabla 36. Lateralidad y localización de los CM femeninos de nuestra serie.....	70
Tabla 37. Formas de presentación clínica del CM femenino según el grado de infiltración.....	71
Tabla 38. Formas de presentación clínica (cribado vs. sintomáticos) según diferentes épocas	71
Tabla 39. Formas de presentación clínica según el grado de infiltración y diferentes épocas	71
Tabla 40. Subtipos moleculares clasificados en función de métodos IHQ (RH, HER2 y Ki67).....	78
Tabla 41. Bilateralidad: Porcentajes y edad media de CM bilaterales/unilaterales femeninos	80
Tabla 42. Bilateralidad: Edad media (DS) de presentación del CM.....	80
Tabla 43. CM bilateral: edad de los CM primario y secundario en el momento del diagnóstico.....	81
Tabla 44. Cánceres múltiples de la serie de CM femenino.....	82
Tabla 45. Patrón de metastatización: forma de presentación de la recidiva sistémica	84
Tabla 46. Patrón de metastatización: forma de diseminación metastásica	85
Tabla 47. Recidiva loco-regional del CM in situ.....	86

Tabla 48. Recidiva loco-regional del CM infiltrante	86
Tabla 49. Serie de angiosarcomas de mama: porcentaje y proporción.....	87
Tabla 50. Edad en el momento del diagnóstico del angiosarcoma de mama	87
Tabla 51. Intervalo entre el diagnóstico del CM y del angiosarcoma secundario de mama.....	88
Tabla 52. Edad diagnóstico CM-angiosarcoma y presentación clínica de angiosarcoma mamario	88
Tabla 53. Angiosarcoma: Historia obstétrica y agregación familiar de cáncer (estudios genéticos)	89
Tabla 54. Demora y/o errores en el diagnóstico del angiosarcoma de mama.....	90
Tabla 55. Angiosarcoma de mama: grado histológico, sobrevida (meses) y causa de la muerte.....	91
Tabla 56. Serie de CM masculinos	92
Tabla 57. Edades medias de presentación del CM en el varón.....	92
Tabla 58. Edades medias de presentación de los CM primarios masculinos.....	93
Tabla 59. Motivo de consulta de nuestra serie de CM masculino	93
Tabla 60. Hallazgos de la exploración física de los CM masculinos de nuestra serie.....	93
Tabla 61. Pruebas genéticas realizadas a los CM masculinos	94
Tabla 62. Mutaciones genéticas detectadas en los CM masculinos y su agregación familiar.....	94
Tabla 63. Clasificación de los CM masculinos según la agregación familiar de cáncer.....	95
Tabla 64. Serie de hombres diagnosticados de cánceres primarios múltiples	96
Tabla 65. Agregación familiar de cáncer de la serie de cánceres primarios múltiples masculinos.....	97
Tabla 66. Localización de los carcinomas primarios de la mama del varón	97
Tabla 67. Características generales de los CM masculinos	98
Tabla 68. RH (estrógenos y progesterona) del CM masculino.....	99
Tabla 69. Perfil IHQ de HER2 del CM masculino	99
Tabla 70. Perfil IHQ de HER2 del CM masculino	99
Tabla 71. Formas de presentación de la/s primeras metástasis en el CM del varón.....	100
Tabla 72. Patrón de diseminación final a distancia del CM masculino.....	100
Tabla 73. Recidivas locorregionales en la serie de 71 hombres con CM	101
Tabla 74. Estudios genéticos iniciados a 133 enfermas de CM de nuestra serie.....	102
Tabla 75. Edad media en el momento del diagnóstico y relación con la mutación encontrada	103
Tabla 76. Edades en el momento del diagnóstico según tipo de mutaciones con riesgo CM	103
Tabla 77. Edad en momento diagnóstico CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> positivos) vs. resto CM.....	104
Tabla 78. Bilateralidad: CM Hereditarios (<i>BRCA1/2</i> positivos) vs. resto de CM.....	105
Tabla 79. Bilateralidad: CM Hereditarios (<i>BRCA1</i> positivos vs. <i>BRCA2</i> positivos).....	105
Tabla 80. Cánceres múltiples (sin CM bilaterales): CM Hereditarios (<i>BRCA1/2+</i>) vs resto CM	106
Tabla 81. Cánceres múltiples (sin CM bilaterales): CM Hereditarios (<i>BRCA1+</i> vs. <i>BRCA2+</i>).....	106
Tabla 82. Cánceres múltiples (con CM bilaterales): CM Hereditarios (<i>BRCA1/2+</i>) vs. resto CM	106
Tabla 83. Cánceres múltiples (con CM bilaterales): CM Hereditarios (<i>BRCA1+</i> vs. <i>BRCA2+</i>).....	106
Tabla 84. Cánceres múltiples: cánceres asociados al CM hereditario en enfermas <i>BRCA1/2</i> +	107
Tabla 85. Cánceres múltiples asociados al CM hereditario con mutaciones <i>BRCAx</i>	107
Tabla 86. Recidiva locorregional: CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> positivos) vs. resto de CM	108
Tabla 87. Multifocalidad y/o multicentralidad: CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +) vs resto CM.....	108
Tabla 88. Grado histológico de Bloom-Richardson: CM hereditarios (<i>BRCA1/2+</i>) vs resto de CM..	108
Tabla 89. Grado histológico de Bloom-Richardson: CM hereditarios (<i>BRCA1+</i> vs <i>BRCA2+</i>)	109
Tabla 90. Subtipos moleculares: CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +) vs. resto de CM	109
Tabla 91. Subtipos moleculares: CM hereditarios (<i>BRCA1+</i> vs. <i>BRCA2+</i>)	109
Tabla 92. Índice pronóstico de Nottingham: CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +) vs. resto de CM	110
Tabla 93. Estadíaje pTNM: CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +) vs. resto de CM	110
Tabla 94. Tipo histológico: CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +) vs. resto de CM	111
Tabla 95. Tipo histológico: CM hereditarios (<i>BRCA1</i> + vs. <i>BRCA2</i> +)	111
Tabla 96. Reevaluación del patrón CDI con hileras y necrosis en una serie de CM escogidos al azar.	112
Tabla 97. Criterio (1) de selección para estudio genético <i>BRCA1/2</i>	113
Tabla 98. Criterio (2) de selección para estudio genético <i>BRCA1/2</i>	114
Tabla 99. Criterio (3) de selección para estudio genético <i>BRCA1/2</i>	114
Tabla 100. Criterios globales guía SEOM (1, 2 y 3) de selección para estudio genético <i>BRCA1/2</i>	115

Tabla 101. Tipo de mutaciones <i>BRCA1</i> estudiadas (n = 93)	115
Tabla 102. Tipo de mutaciones <i>BRCA2</i> estudiadas (n = 82)	117
Tabla 103. Otro tipo de mutaciones encontradas en nuestra serie	119
Tabla 104. Agregación familiar de cáncer en mujeres portadoras <i>BRCA1/2</i>	119
Tabla 105. Agregación familiar de cáncer de mujeres con CM <i>BRCA1/2</i> positivas	120
Tabla 106. Cohorte de seguimiento durante >40 años (n = 50 familias)	123
Tabla 107. Clasificación de la cohorte en función del tipo de cáncer	130
Tabla 108. Anatomía Patológica de las salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas.....	131
Tabla 109. Salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas en portadoras <i>BRCA1/2</i>	132
Tabla 110. Salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas en mujeres con CM <i>BRCA1/2</i> +	133
Tabla 111. Angiosarcomas secundarios post-RT (tiempo de latencia y edad al diagnóstico).....	143
Tabla 112. Revisión bibliográfica: mutaciones <i>BRCA2</i> en el CM masculino.	148
Tabla 113. Revisión bibliográfica: genes de predisposición al CM masculino y su riesgo relativo ...	149
Tabla 114. Factores de riesgo del CM masculino (según riesgo).....	150
Tabla 115. Revisión bibliográfica: CM masculino y cánceres primarios múltiples	152

Nota: Todas las tablas incluidas son de elaboración propia.





ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADICAM	Asociación de Diagnosticad@s de Cáncer de Mama y Ginecológico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNc	ADN codificante
AF	Anemia de Fanconi
ARN	Ácido ribonucleico
CAP	Complejo areola-pezones
CCR	Carcinoma colo-rectal
CDIS	Carcinoma ductal in situ
CDI NOS	Carcinoma ductal invasivo no especificado de otra manera
CIE	Componente intraductal extenso
CLI	Carcinoma lobular invasivo
CM	Cáncer de mama
CMC	Cáncer de mama contralateral
CMH	Cáncer de mama hereditario
CMOH	Cáncer de mama y/o ovario hereditario
CNRHA	Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida
CO	Cáncer de ovario
DGP	Diagnóstico genético preimplantacional
DS	Desviación estándar
FIV	Fecundación in vitro
GWAS	Genome-wide association scans (estudio de asociación del genoma completo)
HAD	Herencia autosómica dominante
HAR	Herencia autosómica recesiva
HER2	Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2
HGVS	Human Genome Variation Society
HT	Hormonoterapia
HUGO	Human Genome Organisation
IHQ	Inmunohistoquímica
IPATIMUP	Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto
MBP	Mastectomía bilateral profiláctica
MMR	Mismatch repair
NST	Carcinoma mamario invasivo de tipo no especial
OB	Regiones de unión a oligonucleótidos/oligosacáridos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
QT	Quimioterapia
PRS	Polygenic risk score (escore de riesgo poligénico)
RE	Receptor de estrógenos
RH	Receptores hormonales
RLR	Recurrencia loco-regional

RM	Resonancia magnética
RP	Receptor de progesterona
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
RT-PCR	Reacción en cadena de polimerasa/transcriptasa inversa
SERGAS	Servicio Gallego de Salud
SNP	Single nucleotide polymorphism (polimorfismo de nucleótido simple)
SOBP	Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIC	Serous tubal intraepithelial carcinoma (carcinoma seroso intraepitelial tubárico)
TN	Triple negativo
TP	Tumor phyllodes
UJC	Unión Internacional Contra el Cáncer
VP	Variante patogénica



1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) continúa siendo un importante problema de salud pública por su elevada prevalencia y morbilidad asociada. Es una enfermedad fundamentalmente femenina, aunque también afecta al hombre en cerca del 1% de los casos. La mayoría de los CM son de estirpe epitelial (carcinomas) y menos del 1% son de estirpe mesenquimal, siendo el angiosarcoma el sarcoma más frecuente de la glándula mamaria.

En esta investigación, nos hemos planteado abordar lo que sucede globalmente en nuestra área sanitaria con el CM femenino, con el CM masculino y con los angiosarcomas mamarios. Además, hemos estudiado de manera específica la influencia de la herencia y los hallazgos de los estudios genéticos en los CM femeninos, masculinos y angiosarcomas de mama. Este tipo de investigaciones exige disponer de una enorme información clínica, tanto de los enfermos/as como de sus familias; una información dinámica, que ha de ser actualizada a lo largo de los años si queremos que sea fiable y útil para sacar conclusiones definitivas.

Afortunadamente, para nuestra investigación hemos podido disponer de una base de datos de CM de carácter excepcional tanto por la calidad de sus datos (fiabilidad) como por el tamaño de la misma. Dicha base fue creada para la investigación de esta enfermedad en la década de los 80s por el Dr. Jorge Cameselle. Las miles de entrevistas personales a estas enfermas con CM por parte de este investigador, así como su tenacidad en la permanente actualización de los datos, permitieron posteriores investigaciones. Hasta ahora han sido nueve las tesis doctorales sobre CM que han utilizado nuestra base de datos, todas ellas calificadas con “cum laude”. Estos investigadores (Dr. Jorge Cameselle Teijeiro, 1988; Dr. Lorenzo Pousa Estévez, 1998; Dr. Alfonso López Touza, 1999; Dra. María Emilia Cortizo Torres, 2001; Dra. Montserrat Gómez Cuñarro, 2002; Dra. Rosa Mallo Alonso, 2009; Dr. Gonzalo De Castro Parga, 2010; Dr. Javier Valdés Pons, 2011 y Dra. María de los Ángeles Álvarez Fernández, 2012) han logrado enriquecer la información médica de la base de datos, a lo largo de todos esos años, de una manera exponencial.

Durante estos tres últimos años, gracias a la valiosa ayuda de ADICAM (Asociación de Enferm@s de Cáncer de Mama y Cáncer Ginecológico de la provincia de Pontevedra) yo misma he podido realizar cientos de entrevistas personales a las enfermas y enfermos con CM. Hemos podido realizar y actualizar in situ cientos de árboles genealógicos. Toda esta información clínica y los estudios genéticos aportados por las/os propias/os enfermas/os nos han permitido abordar el estudio de la herencia y los factores genéticos de esta enfermedad con una visión actualizada y global.

Se estima que de todos los casos de CM: aproximadamente un 70-75% corresponden a casos esporádicos, un 15-20% a agregaciones familiares genéticamente inespecíficas y entre un 5-10% a CM hereditarios -CMH- (mutación heredada de uno de sus padres, de un gen dominante que predispone al CM).

Actualmente, los avances tecnológicos en el diagnóstico genético y la aplicación de paneles

multigénicos asociados a síndromes de cáncer hereditario abren un abanico de enormes posibilidades. Por ello, es preciso para seguir avanzando, analizar lo que está sucediendo actualmente en nuestra área sanitaria en relación con la “Herencia y el CM”. Y ese ha sido el objetivo principal que ha motivado nuestra investigación.

La genética molecular y la genética clínica son ya una realidad en el proceso asistencial y nuestras decisiones han de guiarse por una medicina basada en la evidencia. El cribado del CM ha de ser cada vez más personalizado, en función del riesgo personal y familiar. Además, hemos de definir cuáles han de ser las estrategias reductoras de riesgo (seguimiento exhaustivo o mastectomías y/o salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas) e implementar de manera equitativa a toda la población las oportunidades de estas estrategias de prevención. Podríamos decir lo mismo en relación con el diagnóstico genético preimplantacional que daría la oportunidad de reducir el número de hijos/as portadores de genes con alta penetrancia en las familias con síndromes de cáncer de mama y ovario hereditarios (CMOH).



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Nuestra hipótesis de partida se basa en que para mejorar las estrategias del cribado del CM así como las medidas reductoras de riesgo hemos de conocer de manera fiable y exhaustiva la realidad de lo que está sucediendo con nuestras/os enfermas/os en el momento actual. Solo así podremos tomar decisiones basadas en la evidencia. Por eso hemos centrado nuestro estudio en conocer lo que está pasando en nuestra área sanitaria en relación con “la herencia y el CM”.

Dentro de los objetivos de esta investigación nos hemos propuesto los siguientes:

- Primero: Investigar la serie de CM femeninos de una manera global (edades y formas de presentación clínica, curvas de supervivencia global a 20 años, hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos; patrones de metastatización y porcentajes de recidiva locorregional; así como bilateralidad y presencia de cánceres múltiples) para demostrar y garantizar la fiabilidad de nuestra base de datos y de la investigación
- Segundo: Estudiar nuestra serie de angiosarcomas de mama -primarios y secundarios- (edades y formas de presentación clínica, agregación familiar de cáncer y estudios genéticos; errores diagnósticos y tiempos de demora; así como el grado histológico, la sobrevida y la causa de la muerte).
- Tercero: Analizar nuestra serie de CM masculinos (tipo de cáncer y edad de presentación, motivo de consulta y hallazgos en la exploración clínica, agregación familiar de cáncer y estudios genéticos; presencia de cánceres múltiples, estadios TNM, perfil inmunohistoquímico y patrón de metastatización; así como porcentaje de recidivas locorregionales y curva de supervivencia global a 10 años).
- Cuarto: Estudiar a una serie de familias con síndromes de CMH (edades de presentación del CM, genes de moderada y alta penetrancia asociados, bilateralidad y otros cánceres primarios asociados, estadiaje TNM; perfil histológico e inmunohistoquímico; tipos de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* asociadas; así como la agregación familiar de cáncer). También nos planteamos valorar el porcentaje de enfermas con CM pertenecientes a estas familias con síndromes de CMH que cumplan los criterios de selección de la Guía SEOM para el estudio genético en el momento del diagnóstico.
- Quinto: Estudiar de manera exhaustiva durante un periodo de más de 40 años a una cohorte de 50 familias de nuestra serie (seleccionadas al azar), donde el probando era una mujer diagnosticada de CM en la década de los 70-80; y poder así clasificar el CM en función de la agregación familiar de cáncer, para calcular la proporción de CMH.
- Sexto: Cuantificar los hallazgos anatomopatológicos de las salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas en una serie de mujeres (sanas y con CM) portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.
- Séptimo: Indagar lo que está sucediendo en nuestra área sanitaria con el diagnóstico genético preimplantacional en relación a los síndromes de CMH.

3. REVISIÓN CRÍTICA

3.1. EL CÁNCER DE MAMA: ACTUALIZACIÓN

3.1.1. Definición de cáncer de mama

El CM es una enfermedad en la cual las células de la mama se multiplican sin control. El tipo de CM va a depender de qué tipo de células de la mama se vuelvan cancerosas. Las mamas constan de tres partes principales (Figura 1): lobulillos, conductos y tejido conectivo. Generalmente, el CM se origina en las células de los conductos (suponen aproximadamente el 90% de los CM) o bien en los lobulillos (10% de los CM). Bajo el concepto de CM se engloba, por lo tanto, a los tumores malignos de estirpe epitelial que se originan en el epitelio ductal y lobulillar de la glándula mamaria.

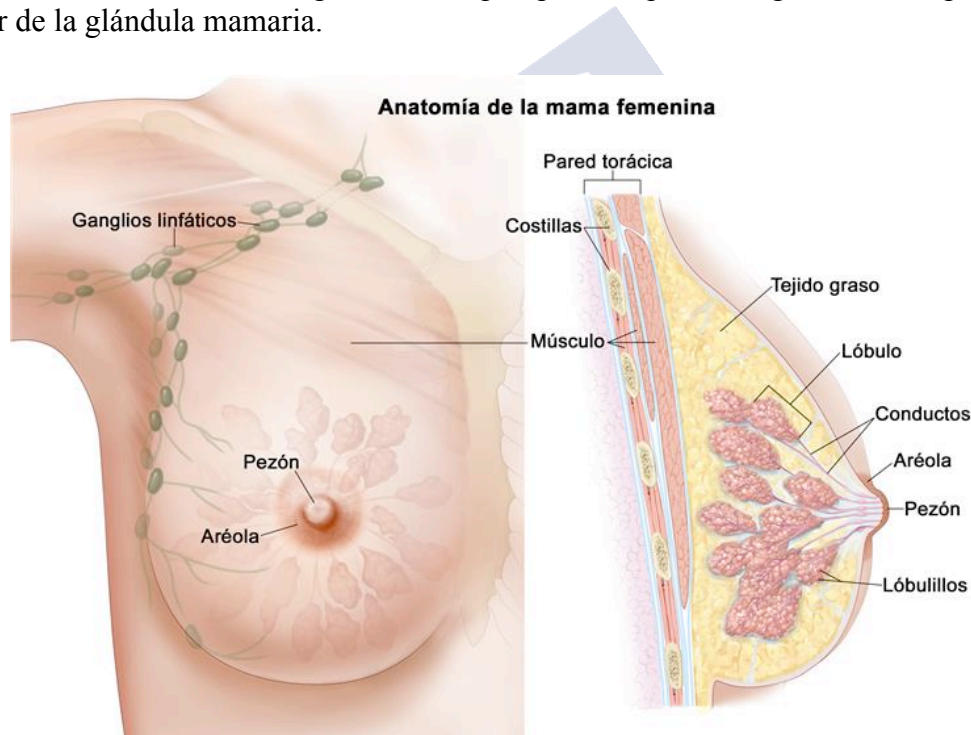


Figura 1. Anatomía de la mama femenina

Reproducción bajo licencia Creative-Common (Fuente: página web del National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/Common/PopUps/popDefinition.aspx?id=304766&version=Patient&language=Spanish>)

El CM es la neoplasia más frecuente de la mujer. Es una enfermedad de relativo buen pronóstico en los países desarrollados debido al efecto combinado de los programas de cribado y la mejora del tratamiento. Esto ha permitido que la supervivencia global a los 5 años del diagnóstico se sitúe en nuestro país en el 85,5% (1). Sin embargo, a pesar del descenso de mortalidad sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas. En 2018 fallecieron en España 6534 mujeres y 87 varones por CM (2).

3.1.2. Tumores malignos no epiteliales de la mama

Los sarcomas mamarios son tumores malignos no epiteliales histológicamente heterogéneos derivados de células mesenquimales, surgen del tejido conectivo mamario. Son raros, representan menos del 1% de todos los CM y menos del 5% de todos los sarcomas de tejidos blandos (3).

El subtipo de sarcoma que se asocia más fuertemente con la mama es el angiosarcoma, subtipo originado en las células endoteliales vasculares o linfáticas. Se trata de un subtipo agresivo, con rápida proliferación e infiltración de los tejidos circundantes; asociándose generalmente a un mal pronóstico. Pueden desarrollarse de novo (primarios), después de la radioterapia (RT) o en el contexto de linfedema del brazo o de la mama/pared torácica después del tratamiento del CM (ambos relacionados con el tratamiento: secundarios) (4). Aunque las características clínicas del sarcoma mamario imitan de alguna manera las del CM, el tratamiento y el pronóstico difieren drásticamente.

3.1.3. Epidemiología del cáncer de mama. Factores de riesgo

El CM es el cáncer más frecuente en la mujer tanto en países industrializados como en vías de desarrollo. En España, en el año 2018 se diagnosticaron unas 32825 mujeres con CM (5), lo que representa casi un 30% de todos los tumores en la mujer (Figura 2). Se estima una tasa de incidencia de 125,8 casos por cada 100000 habitantes y una probabilidad de padecer CM a lo largo de la vida de una mujer española de aproximadamente un 12% (una de cada 8 mujeres). El CM en el hombre es una entidad clínica rara y la evidencia actual es limitada, se estima que representa menos del 1% de todos los casos de CM (6)

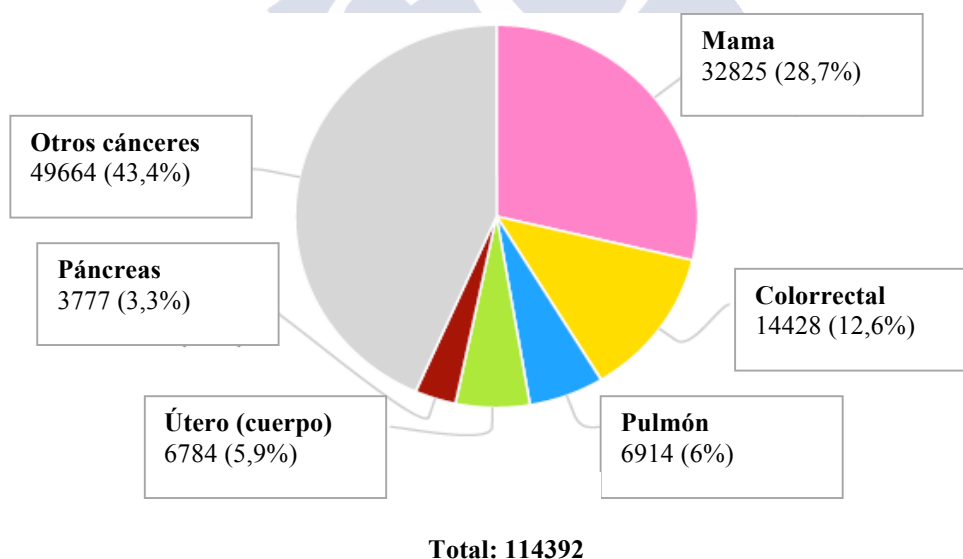


Figura 2. Número (%) de nuevos casos de cáncer en mujeres españolas
Reproducción bajo licencia Creative-Common (Fuente: GLOBOCAN 2018)

El CM constituye un importante problema de salud pública y, por lo tanto, requiere la identificación de factores de riesgo para poder actuar sobre los distintos niveles de prevención. La etiología del CM es desconocida aunque existen una serie de factores de riesgo bien establecidos que explican aproximadamente el 50% de los nuevos casos diagnosticados.

Muchos de estos factores no son modificables, pudiendo influir algunos de ellos de forma importante en la incidencia del cáncer (como las mutaciones genéticas heredadas o los antecedentes familiares de CM). Otros son claramente modificables, como los relacionados con los estilos de vida, y pueden influir incluso en el pronóstico de la enfermedad (Tabla 1). Individualmente la magnitud de riesgo de cada uno es diferente (Tabla 2), son factores no excluyentes y pueden actuar de forma sinérgica.

También se han establecido factores protectores para el CM: lactancia materna, edad temprana al primer embarazo y ejercicio físico regular (especialmente en la menopausia).

Tabla 1. Factores de riesgo establecidos para CM (modificables y no modificables)

FACTORES DE RIESGO	
NO MODIFICABLES	MODIFICABLES
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Sexo femenino • Raza blanca • Menarquia temprana • Menopausia precoz • Antecedentes familiares de CM • Mutaciones genéticas heredadas • Antecedentes personales de CM u otra patología mamaria • Densidad mamaria alta • Irradiación terapéutica • Exposición a dietilbestrol 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia hormonal sustitutiva (THS) • Nuliparidad o primer hijo después de los 35 años • Consumo de alcohol • Dieta • Obesidad en la menopausia • Inactividad física

Tabla 2. Tipo de factores de riesgo del CM y magnitud aproximada de la relación

Factores reproductivos	Factores hormonales	Factores de modo de vida	Otros factores
Menarquia temprana +	Restitución de estrógenos (> 10 años vs. ninguno) +	Obesidad (IMC>30 vs. <25) Pre -Postmenopáusica +	2 familiares de 1er grado con antecedente de CM <65 años (vs. ninguno) +++
Edad nacimiento 1er hijo (>35 vs. <20) ++	THS (> 5 años vs. ninguno) ++	Aumento de peso en la postmenopausia ++	1 familiar de 1er grado con antecedente de CM <65 años (vs. ninguno) ++
Número de nacimientos (0 vs. 1 hijo) +	Concentración elevada de estrógenos/andrógenos (postmenopausia) +++	Consumo de alcohol (≥1 bebidas al día vs. ninguna) + Tabaco ?	Mutación genética <i>BRCA</i> ++++
Menopausia tardía +	Concentración elevada de prolactina ++	Actividad física (>3 horas por semana) -	Radiación ionizante (sí vs. no) +
Lactancia materna (>1 año vs. ninguno) -	Uso anticonceptivos orales (actual vs. ninguno) ?	Grasas monosaturadas (vs. grasas saturadas) - Bajo consumo de frutas y verduras +	Enf. benigna de mama ++ Densidad mamaria (categoría superior vs. inferior) +++

Nota: + (RR= 1,1-1,4); ++ (RR= 1,5-2,9); +++ (RR= 3-6,9); ++++ (RR >10); - (RR= 0,7- 0,8); ? (factor inconcluyente)

3.1.4. Clasificación histológica

Los carcinomas mamarios son un grupo de tumores derivados de las células epiteliales del parénquima mamario, particularmente de las células de la unidad terminal ducto-lobular. Estas neoplasias se caracterizan por la invasión a tejidos vecinos y regionales.

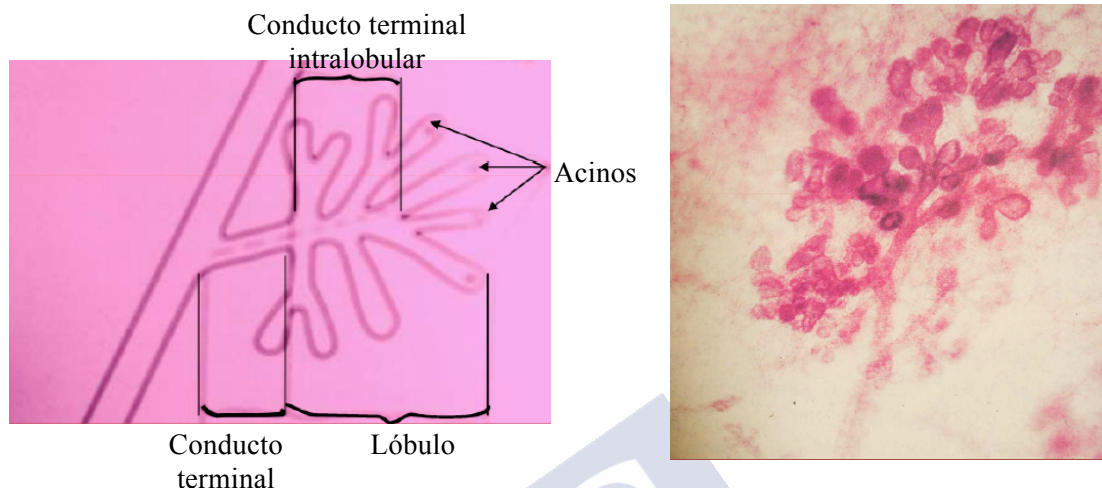


Figura 3. Unidad terminal ducto-lobular. A. Esquema. B. Histología en 3D

Tabla 3. Carcinomas invasivos de mama
(sin carcinoma microinvasivo, carcinoma inflamatorio ni lesiones papilares invasivas). Clasificación OMS, 2019

Tipo de CM invasivo
Carcinoma mamario invasivo de tipo no especial (NST): pleomórfico, con células gigantes estromales de osteoclastos, con características coriocarcinomas y con características melanóticas
Carcinoma lobular: clásico, sólido, alveolar, pleomórfico, tubulolobular y mixto.
Carcinoma tubular
Carcinoma cribiforme
Carcinoma mucinoso
Carcinoma con características medulares: carcinoma medular, medular atípico y carcinoma invasivo NST con características medulares
Carcinoma metaplásico de ningún tipo especial: adenoescamoso de bajo grado, tipo fibromatosis, de células escamosas, de células fusiformes, con diferenciación mesenquimal (condroide, ósea, de otros tipos), mixto y mioepitelial.
Carcinoma con diferenciación apocrina
Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello
Carcinoma con características neuroendocrinas: neuroendocrino bien diferenciado, neuroendocrino pobremente diferenciado y con diferenciación neuroendocrina
Carcinoma papilar invasivo
Carcinoma micropapilar invasivo
Carcinoma de células claras rico en glucógeno
Carcinoma rico en lípidos
Carcinoma adenoide quístico
Carcinoma en adenomioepitelioma
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma polimorfo
Carcinoma de células acinares
Carcinoma mioepitelial
Carcinoma oncocítico
Carcinoma secretor
Carcinoma con diferenciación sebácea

La clasificación más usada para esta patología es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La clasificación de tumores de la mama de la OMS de 2019 (7) es una actualización de la cuarta edición que se publicó en 2012 y cubre todas las lesiones neoplásicas y preneoplásicas de la mama (Tabla 3- 5).

A.- Carcinoma mamario invasivo de tipo no especial (NST). Conocido anteriormente como carcinoma ductal invasivo no especificado de otra manera (CDI NOS). Es el más común (40-70%), puede afectar a cualquier edad y su diagnóstico se realiza por exclusión (al no reconocer ningún tipo específico). Se define como carcinoma mixto cuando se observan diferentes tipos de carcinoma, siendo al menos >50% de NST. Más del 80% son ductales infiltrantes. Las variantes morfológicas raras del NST incluyen: carcinoma pleomórfico, carcinoma con células gigantes estromales de osteoclastos, carcinoma con características coriocarcinomas y carcinoma con características melanóticas.

B.- Subtipos especiales de CM invasivo. Estos tipos de tumores se definen por su morfología; también están vinculados a características clínicas, epidemiológicas y moleculares particulares.

B.1.- Carcinoma lobular invasivo (CLI). Es el siguiente tipo en frecuencia (5-15%). La edad media de las pacientes es superior a la de los NST, alrededor de 60 años. Estos tumores tienden a ser agresivos y multicéntricos, dando metástasis a distancia. Son bilaterales en el 35-59% de los casos. Se clasifican en la variante clásica (Figura 4), sólida, alveolar, pleomórfica, tubulolobular y mixta.

B.2.- Carcinoma tubular (Figura 5). Representa el 2% y el 10-20% son multifocales. Tienen un pronóstico excelente, ya que son de pequeño tamaño, con rara invasión vascular y afectación ganglionar. A nivel genético muestran un patrón molecular luminal A.

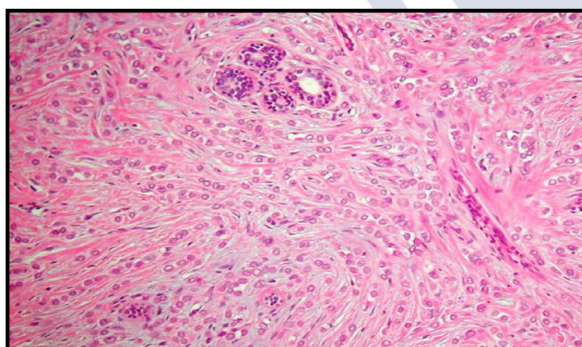


Figura 4. CLI clásico.
Células, dispuestas en hileras (patrón en fila india),
infiltran sin cohesión (E-Cadherina negativo).
Imagen extraída de nuestra serie

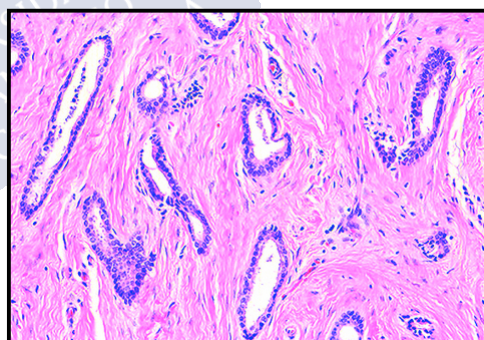


Figura 5. Carcinoma tubular
Túbulos pequeños dispuestos al azar.
Crece a lo largo de ejes fibrovasculares.
Imagen extraída de nuestra serie

B.3.- Carcinoma cribiforme (Figura 6). Representa el 0,3-0,8% (puede llegar hasta 4%). Afecta preferentemente a mujeres entre 53-58 años. El pronóstico es favorable (supervivencia a 10 años del 90%), aunque es peor en los casos mixtos y pueden observarse metástasis ganglionares hasta en un 14,3%. Muestran un patrón molecular luminal A.

B.4.- Carcinoma mucinoso (coloide) (Figura 7). Representa el 2% y afectan preferentemente a mujeres mayores de 55 años. Existen dos subtipos: hipocelular/ clásico (gran cantidad de moco extracelular) e hiper celular (gran cantidad de nidos celulares con diferenciación

neuroendocrina). Los mucinosos puros tienen un pronóstico excelente (crecimiento escaso y baja afectación de ganglios linfáticos), pero los mixtos similar al de los NST. Muestran un patrón luminal A.

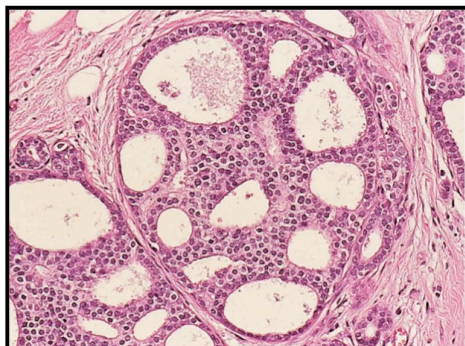


Figura 7. Carcinoma cribiforme.
Espacios intraepiteliales distribuidos de manera regular (en “molde de galleta”).
Imagen extraída de nuestra serie.

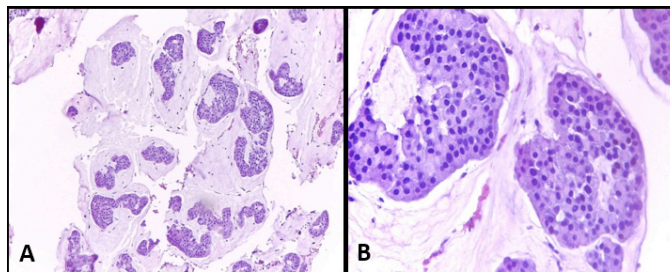


Figura 6. Carcinoma mucinoso.
Variante hiper celular. A. Grandes grupos de células malignas con rasgos neuroendocrinos. B. Nidos de células flotantes en escasas lagunas de mucina.
Imagen extraída de nuestra serie.

B.5.- Carcinoma con características medulares. Representa el 2-5%; afecta principalmente a mujeres entre 42-52 años, pero hasta el 26% son < 35 años. Los medulares típicos tienen mejor pronóstico (crecimiento lento, menos agresivos), mientras que los atípicos son más agresivos, siendo frecuentemente triple negativos (TN). Un alto porcentaje muestran un patrón molecular basal-like/TN, frecuente mutación en línea germinal *BRCA1* o mutación somática de p53.

B.6.- Carcinoma metaplásico. Representa el 0,2-5%, afectando a mujeres de edad similar al NST. A nivel patológico son tumores mayores de 4 cm (1,2-10 cm). Más del 90% son TN. En general tienen mal pronóstico, por la poca respuesta a la QT y la posibilidad de metástasis a distancia (pulmón y cerebro), siendo infrecuente la afectación ganglionar.

B.7.- Carcinoma con diferenciación apocrina. La presencia de metaplasia apocrina de forma difusa representa el 4% de los CM invasivos. Pronóstico similar al NST.

B.8.- Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello. Son raros. Definidos por la presencia de células en anillo de sello. Pronóstico incierto y alteraciones genéticas desconocidas.

B.9.- Carcinomas con características neuroendocrinas. Representan el 1%, afectando a mujeres de 60-70 años. Muestran características morfológicas similares a los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal y pulmonares. Su pronóstico depende del grado y estadio pero no de la diferenciación neuroendocrina en sí. Muestran un patrón luminal A.

B.10.- Carcinoma papilar invasivo. Es muy raro. Su pronóstico depende del grado y estadio. Se desconocen alteraciones genéticas.

B. 11.- Carcinoma micropapilar invasivo. Son raros (0,9-2%). Afecta a mujeres de edades similares al NST luminal y a un pequeño porcentaje de hombres. Su pronóstico es indeterminado, con frecuente invasión vasculolinfática y metástasis ganglionares. A nivel genético muestran más frecuentemente patrón molecular luminal que TN.

B.12.- Carcinoma rico en glucógeno. Representan el 1-3% de los CM con un pronóstico similar a los NST.

B.13.- **Carcinoma rico en lípidos.** Generalmente son TN. Son tumores de comportamiento agresivo, con alta frecuencia de metástasis axilares y a distancia.

B.14.- **Carcinomas análogos a los de las células salivares.** Características histológicas similares a los carcinomas de las glándulas exocrinas de anejos cutáneos y salivales. Dentro de estos el más frecuente es el carcinoma adenoide quístico (representa menos del 0,1% de los CM, predomina en mujeres mayores -edad media 65 años-, con una supervivencia a los 10 años superior al 90%). A este grupo también pertenecen el carcinoma en adenomioepitelioma, mucoepidermoide, polimorfo, de células acinares, mioepitelial, oncocítico, secretor y con diferenciación sebácea.

C.- Situaciones especiales:

C.1.- **Carcinoma microinvasivo.** Las células cancerosas infiltran más allá de la membrana basal en 1 o más focos, pero ninguno mide más de 0,1 cm. Generalmente se observa en casos con carcinoma ductal in situ (CDIS) extenso. Parece que su pronóstico es bueno, influenciado por el tamaño y el grado del CDIS. Aunque la afectación axilar es rara, se encuentra entre el 0-20%.

C.2.- **Carcinoma inflamatorio.** Es raro (1-10% de los CM) y muy agresivo. Los síntomas clínicos incluyen aumento rápido de la mama y cambios en la piel (enrojecimiento, edema, piel de naranja) que afectan a más de un tercio de la mama. Traduce la obstrucción de los linfáticos de la piel por “émbolos tumorales”. El tipo de tumor es variable, pero la mayoría son carcinomas NST de grado histológico 3 y con invasión vascular angiogénica. Su pronóstico es malo: mejoría solo del 25-50% de la supervivencia con el tratamiento neoadyuvante.

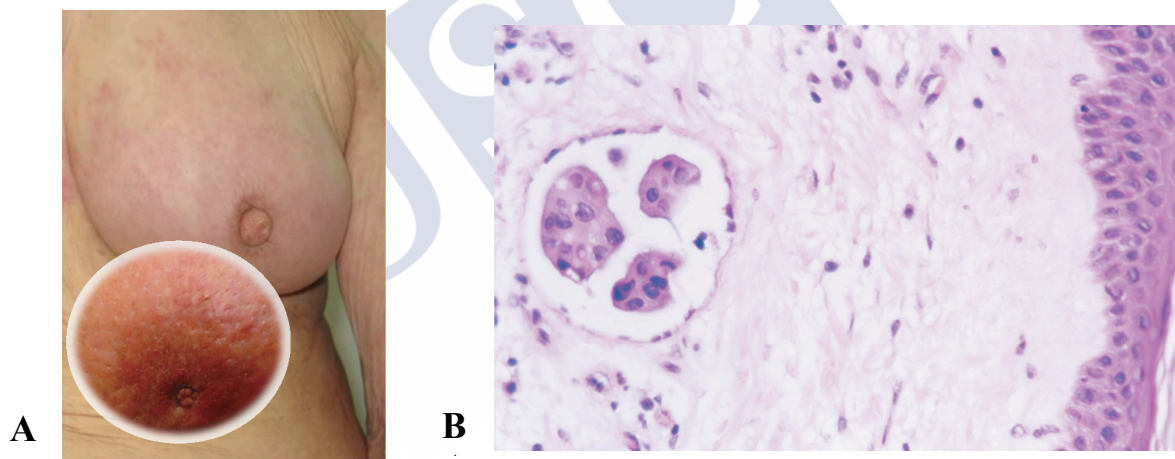


Figura 8. Carcinoma inflamatorio de la mama. A. Eritema y edema mamario. B. Émbolo tumoral. A. Presentación clínica mama en “piel de naranja” (imagen extraída de nuestra serie). B. El característico émbolo tumoral (patognomónico) en los linfáticos de la dermis (imagen modificada de Kleer CG et al.: *E-Cadherin and Inflammatory Breast Cancer*, Mod Pathol. 2001 (8))

C.3.- **Tumor phyllodes (TP).** Es una lesión fibroepitelial característica de mujeres adultas (40-50 años). Suelen presentarse como masa firme y palpable, voluminosa (generalmente > 5cm) y de rápido crecimiento. Los TP se clasifican histológicamente en benignos, borderline y malignos; su tasa de recidiva reportada es de 10-17%, 14-25% y 23-30%, respectivamente. Los TP malignos pueden metastatizar (vía hematogena) en aproximadamente el 9% de los casos. La supervivencia media es inferior a los 6 años.

C.3.- Sarcomas de la mama. En la mama se describen sarcomas de distintos tipos: angiosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, leiomiosarcoma y tumores de células granulares malignos; siendo los angiosarcomas los tumores mesenquimales malignos más frecuentes en la mama.

C.4.- Linfomas de la mama. Se consideran primarios mamarios los que se presentan como una tumoración dominante, sin historia previa de linfoma nodal. Prevalencia: 0,04-0,5%. Se describen distintos tipos histológicos: linfoma difuso de célula grande B, linfoma de tipo marginal, linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células T. También se han descrito linfomas anaplásicos de célula grande ALK negativos, asociados a implantes mamarios.

C.5.- Carcinoma metastásico en la mama. Los tumores extramamarios que más comúnmente metastatizan a la mama son los hematológicos, melanomas, carcinomas de pulmón, ovario, próstata y riñón, estómago y células carcinoides. En niños son el rabdomiosarcoma y tumores carcinoides. Representa entre el 0,2-1,3% de los CM. Su pronóstico es muy malo, necesitando tratamiento sistémico o paliativo, al tratarse de enfermedad diseminada con frecuente muerte antes del año.

D.- Lesiones precancerosas (Tabla 4):

D.1.- Carcinoma ductal in situ (CDIS): se caracteriza por la proliferación de células neoplásicas confinadas a la unidad ducto-lobulillar, con preservación de la capa mioepitelial. La incidencia del CDIS ha aumentado, representa actualmente el 20-25% de los CM. Caracterizados por una tendencia a la progresión hacia CM invasivo.

D.1.- La neoplasia lobular se subdivide en carcinoma lobular in situ clásico, carcinoma lobular pleomórfico in situ e hiperplasia lobular atípica. El riesgo absoluto de carcinoma infiltrante es aproximadamente de 25%.

E.- Lesiones proliferativas intraductales:

E.1.- Hiperplasia ductal usual: implica un riesgo de CM ligeramente mayor (RR: 1,5 - 2).

E.2.- Lesiones de células columnares: conllevan un riesgo para el desarrollo de CM (RR de aproximadamente 1,5).

E.4.- Hiperplasia ductal atípica: conlleva la mayor probabilidad de riesgo de CM (RR entre 3,0 y 5,0).

**Tabla 4. Lesiones precursoras y proliferativas intraductales.
Clasificación OMS, 2019**

Tipos
Lesiones precursoras
<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma ductal in situ Neoplasia lobular: <ul style="list-style-type: none"> Carcinoma lobular in situ (clásico, pleomórfico) Hiperplasia lobular atípica
Lesiones proliferativas intraductales
<ul style="list-style-type: none"> Hiperplasia ductal usual Lesiones de células columnares que incluyen la atipia epitelial plana Hiperplasia ductal atípica

F.- Lesiones papilares (Tabla 5).

Tabla 5. Lesiones papilares.
Clasificación OMS, 2019

Tipos
Papiloma intraductal: con hiperplasia atípica, con carcinoma ductal in situ y con carcinoma lobulillar in situ
Carcinoma papilar intraductal
Carcinoma papilar encapsulado: con o sin invasión
Carcinoma papilar sólido: in situ e invasivo

3.1.5. Clasificación molecular

El CM representa un grupo de tumores de comportamiento biológico muy variado. A partir de perfiles moleculares y genéticos se ha conseguido una mejor clasificación del CM, permitiendo un tratamiento personalizado y con ello aumentar la supervivencia y calidad de vida de los enfermo/as de CM.

Distintos investigadores han demostrado la presencia de subtipos de CM con distintos patrones de expresión y diferente pronóstico, y que estos patrones persisten tanto en el tumor primario como en las metástasis. Los primeros trabajos que analizaron los cambios en los patrones de expresión génica en el tejido mamario se llevaron a cabo en el año 2000 por el grupo de Perou (9) y evidenciaron la presencia de diversos fenotipos moleculares con un comportamiento clínico similar.

A partir de los subtipos intrínsecos de Perou, se ha ido estableciendo una clasificación subrogada basada en los hallazgos de la inmunohistoquímica (IHQ) y de la hibridación in situ. Así, en la práctica clínica, nos basamos principalmente en el estado de los receptores hormonales (RH) (receptores de estrógeno -RE- y progesterona -RP-), amplificación o sobreexpresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el marcador de proliferación Ki67 (aceptado como corte el 20% en el Consenso de St. Gallen del 2015 (10)).

Las conferencias del Consenso de St. Gallen han propuesto sucesivamente distintas clasificaciones basadas principalmente en la determinación IHQ de RH, HER2 y Ki67 (Tabla 6) (10, 11). La descripción de estos subtipos nos permite planificar un tratamiento individualizado y predecir el comportamiento de la enfermedad con más exactitud.

No existe una definición IHQ clara para el tumor TN. No todos los subtipos TN expresan marcadores basales (subtipo basal-like). Dentro de los TN, se distinguen otros tres subtipos más: mesenquimal o “claudin-low” (más de la mitad corresponden a subtipo histopatológico de carcinoma metaplásico), inmuno-enriquecido (se ha de considerar en la infiltración linfocitaria del estroma o el carcinoma medular) y el luminal receptor de andrógeno (presenta vías de estrógenos/ andrógenos diferentes, por lo que se están ensayando terapias de bloqueo androgénico).

Tabla 6. Subtipos moleculares.
Consenso internacional de expertos de Sant Gallen de 2015 y 2017 (10, 11). De mejor a peor pronóstico

Luminal A (40%)	Luminal A-like <ul style="list-style-type: none"> • RE y RP (+) • HER2 (-) • Ki67 bajo (<20%) Bajo grado histológico Riesgo de recidiva bajo	HT (QT en casos seleccionados)
Luminal B (20%)	Luminal B-like (HER2 positivo) <ul style="list-style-type: none"> • RE (+) • Cualquier estado de RP • HER2 (+) • Cualquier Ki67 Mayor riesgo de recidiva que el luminal A	HT + QT + terapia anti-HER2
	Luminal B-like (HER2 negativo) <ul style="list-style-type: none"> • RE (+) • HER2 (-) • Uno de los siguientes criterios: Ki67 alto (>20%) RP "negativo o bajo" (<20%) Riesgo de recidiva alto	HT + QT
HER2-enriquecido (10-15%)	HER2 positivo (no luminal) <ul style="list-style-type: none"> • RE y RP (-) • HER2 (+) Alto grado histológico Mal pronóstico	QT + terapia anti-HER2
Basal-like (15%)	Triple negativo <ul style="list-style-type: none"> • RE y RP (-) • HER2 (-) Alto grado histológico e índice mitótico Mal pronóstico	QT

Nota: HT (hormonoterapia), QT (quimioterapia), terapia anti-HER2 (trastuzumab/ Herceptin ®)

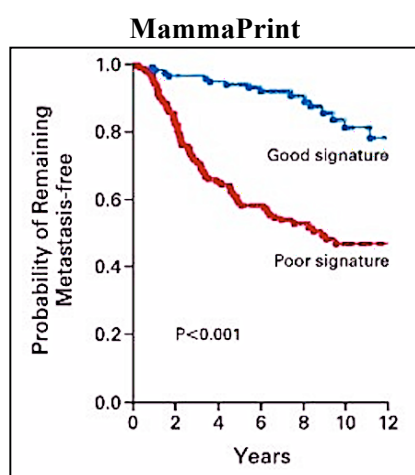
Paralelamente al estudio de Perou y cols., se desarrollan perfiles genéticos supervisados (estudiando genes conocidos que están implicados en el pronóstico del CM), que indican el perfil de riesgo. Disponemos actualmente de varias plataformas genéticas que aportan información tanto pronóstica como predictiva. Dado la tecnología compleja que precisan y su elevado coste, en la práctica clínica habitual se usan los subtipos intrínsecos mencionados, basados en los resultados de la IHQ. En las últimas conferencias de St. Gallen 2017 (11) y 2019 (12) cada vez se da más importancia a las plataformas multigénicas.

3.1.6. Firmas genéticas

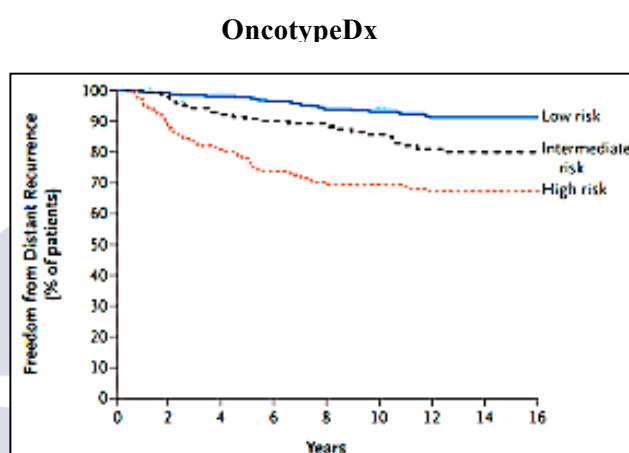
El principio de los perfiles genéticos supervisados es el estudio de la expresión de genes implicados en el pronóstico del CM. Dado su elevado coste y la compleja tecnología que precisan, en la práctica clínica habitual se usan los subtipos moleculares basados en la IHQ. Actualmente existen más de 100 perfiles genéticos desarrollados. En la tabla 7 y en la figura 9 se presentan las plataformas multigénicas disponibles comercialmente en el momento actual.

Tabla 7. Características de los perfiles génicos

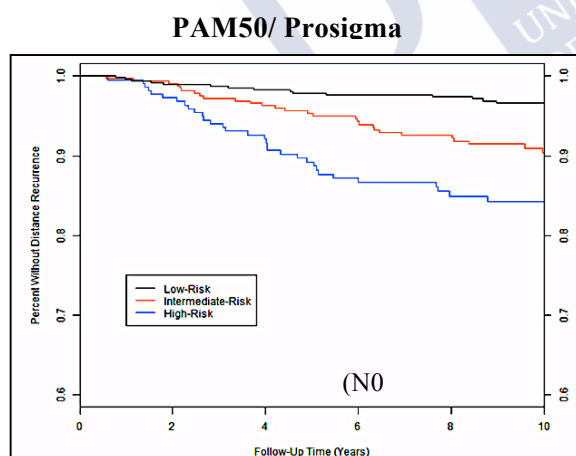
	Año de desarrollo	Nº de pacientes	Genes analizados	Genes utilizados	Método de análisis	Grupos de riesgo	% pacientes asignados a la categoría de bajo riesgo
MammaPrint	2002	78	25.000	70	Mycroarray	2	40
Oncotype DX	2004	447	250	21	RT-PCR	3	51
Prosigma/ PAM50	2009	189	1.906	55	Ncounter	3	28
Endopredict	2011	964	22.000	12	RT-PCR	2	62



Vijver NEJM 2002

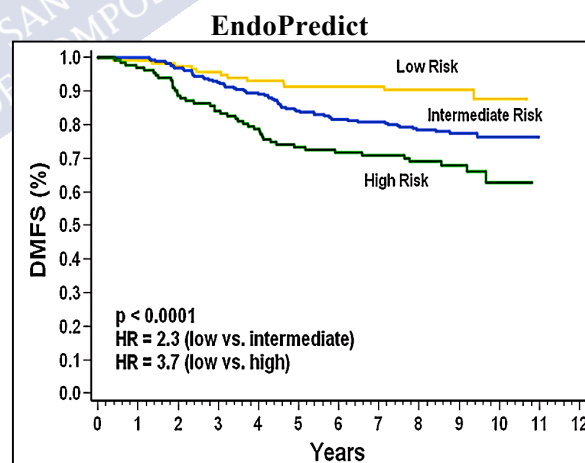


Paik NEJM 2006



Dowsett JCO 2013

(incluye tamaño tumoral y estado ganglionar)



Filipits CCR 2011

(incluye tamaño tumoral y estado ganglionar)

Figura 9. Curvas Kaplan-Meier según grupos de riesgo

Probabilidad de los pacientes de permanecer libres de enfermedad a distancia según los diferentes grupos de riesgo de las cuatro plataformas disponibles (Imágenes modificadas).

3.1.7. Estadificación TNM

El sistema TNM es el método de estadiaje de neoplasias desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer). Desde su inicio en 1977, ha publicado un sistema de estadificación basado en hallazgos anatómicos: tamaño del tumor (T), estado ganglionar (N) y metástasis (M). Este sistema ha evolucionado, incluyendo actualizaciones, hasta la octava edición, publicada en 2017 (13).

Tabla 8. Consideraciones generales del Sistema TNM

Nomenclatura obligatoria: T: Tamaño del tumor primario. N: Ausencia o presencia y extensión a ganglios linfáticos regionales M: Ausencia o presencia de metástasis a distancia
Prefijos modificantes del TNM: c: Estadiaje efectuado por exploración clínica. p: Estadiaje efectuado por examen histopatológico. y: Estadiaje efectuado tras una terapia neoadyuvante. r: Estadiaje de recidivas locales o recurrencias.
En caso de varias lesiones: por ejemplo, un tumor multicéntrico con 3 focos, se puede describir con la T del foco mayor y como subíndice "m" o el número de lesiones entre paréntesis T _m o T (n°)
Debe haber una confirmación histológica de malignidad En la clasificación pT sólo se medirá el componente infiltrativo. La localización anatómica puede ser anotada pero no es considerada en la clasificación TNM. Los cánceres de mama bilaterales sincrónicos se clasificarán de manera independiente.

Tabla 9. Categoría T (clínica y patológica)

Categoría T		Descripción
Tx		El tumor primario no puede ser evaluado
T0		No evidencia de tumor primario
Tis		Carcinoma in situ
	Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ
	Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ
	Tis (Paget)	Enfermedad de Paget sin carcinoma infiltrante asociado
T1		Tumor de ≤ 2 cm de diámetro máximo
	T1 mic	Microinvación: 0,1 cm de dimensión máxima
	T1a	Tumor > 0,1 cm pero ≤ 0,5 cm de dimensión máxima
	T1b	Tumor > 0,5 cm pero ≤ 1 cm de dimensión máxima
	T1c	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm de dimensión máxima
T2		Tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm de dimensión máxima
T3		Tumor > 5 cm de dimensión máxima
T4		Extensión a pared torácica (no incluye músculo pectoral)
	T4a	Edema (piel de naranja), ulceración de la piel o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama
	T4b	T4a + T4b
	T4c	T4a + T4b
	T4d	Carcinoma inflamatorio

Tabla 10. Categoría N (clínica, cN)

Categoría N	Descripción
cNx	No pueden ser evaluados
cN0	Sin metástasis en ganglios regionales
cN1	Metástasis en ganglios ipsilaterales móviles, nivel I, II axilar

cN2	Metástasis en ganglios ipsilaterales fijos o adheridos entre sí de nivel I, II o en mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
cN2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras
cN2b	Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral detectados clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
cN3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares del nivel I-II o metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con afectación de los niveles I y II o metástasis supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación simultánea de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna
cN3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales
cN3b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares
cN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

* Detectadas por técnicas de imagen o exploración clínica.

Tabla 11. Categoría N (patológica, pN)

Categoría N	Definición
pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
pNo	Ausencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales sin examen adicional de células tumorales aisladas. Estas células (CTA en español) se definen como células tumorales únicas o agrupaciones de células pequeñas menores de 0,2 mm, que generalmente se detectan solo mediante métodos IHQ o por métodos moleculares (RT-PCR) pero que pueden ser verificados por tinciones de Hematoxilina y Eosina
pN0 (i+)	Ausencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, IHQ positivo, no hay agrupación de CTA IHQ positivas mayores de 0,2 mm.
pN0 (mol+)	Ausencia histológica de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)
pN1	Micrometástasis o metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares homolaterales y/o ganglios linfáticos mamaros internos homolaterales con micro o macrometástasis detectadas por disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.
pN1 mi	Micrometástasis mayor de 0,2 mm y/o más de 200 células, pero ninguna mayor de 2 mm (axila o cadena mamaria interna).
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos de la axila, alguna > de 2 mm
pN1b	Metástasis en cadena mamaria interna, excluyendo CTA
pN1c	pN1a y pN1b combinados
pN2	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos mamaros internos homolaterales previamente sospechados, en ausencia de metástasis axilares; incluyendo al menos uno de más de 2 mm
pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios linfáticos de la axila, alguna > de 2 mm
pN2b	Metástasis en cadena mamaria interna previamente sospechada en ausencia de metástasis de ganglios axilares
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares homolaterales o en ganglios linfáticos homolaterales infraclaviculares (nivel III) o en ganglios linfáticos mamaros homolaterales internos, previamente sospechados y presencia de ≥ 1 ganglios linfáticos axilares positivos (nivel I-II), ó metástasis en ≥ 3 ganglios axilares, en ganglios mamaros internos con micro/macrometástasis detectados por biopsia del ganglio centinela pero no previamente sospechosos o en ganglios supraclaviculares homolaterales
pN3a	Metástasis en 10 ó más ganglios linfáticos de la axila, alguna > de 0,2 cm; o metástasis infraclavicular ipsilateral (nivel III axilar).
pN3b	Metástasis en cadena mamaria interna previamente sospechados (clínicamente aparente) y en 1 ó más ganglios axilares; o bien, metástasis microscópica detectada por ganglio centinela en la cadena mamaria interna (clínicamente inaparente) y más de 3 ganglios linfáticos axilares positivos
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

Tabla 12. Categoría M

Categoría M	Definición
Mx	No puede valorarse la presencia de metástasis
M0	Ausencia de metástasis (no evidencia clínica ni radiológica)
cM0 (i+)	No evidencia clínica o radiológica de metástasis pero hay detección de depósitos tumorales detectables microscópicamente o por medios moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido no regional inferior a 0,2 mm en enfermos asintomáticos
cM1	Metástasis a distancia detectadas por clínica y pruebas de imagen
pM1	Metástasis comprobada histológicamente en órganos a distancia o metástasis mayores de 0,2 mm en ganglios linfáticos no regionales

La octava edición incorpora otros factores en el sistema de estadificación, que dan como resultado una modificación del TNM. El panel de expertos de esta última edición incluyó dos biomarcadores (RH y HER2) así como el grado histológico, pues muestran información pronóstica suficiente para justificar la incorporación al sistema de estadificación. Así se distinguen dos grupos: Grupo de estadio anatómico (Tabla 13) y el Grupo de estadio pronóstico (en el que se han incluido variables como el grado tumoral, el estado del RE y RP, sobreexpresión de HER2 en combinación con las variables tradicionales del TNM (13)).

Tabla 13. Grupos de Estadio Anatómico

Cuando T es...	Y N es...	Y M es...	El grupo es...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Cualquier T	N3	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

3.1.8. Cáncer de mama esporádico, familiar y hereditario. Definición y prevalencia

El CM se puede clasificar en tres tipos atendiendo a su forma de transmisión y a la participación de genes y ambiente en su desarrollo. Lynch y cols. (14) clasifican el CM en tres categorías (Tabla 14, Figura 10).

Tabla 14. Clasificación del CM según su relación genética

Esporádico	El que presenta una persona sin historia familiar de CM durante al menos dos generaciones completas, incluyendo familiares de primer y segundo grado. Debido a mutaciones adquiridas en genes a lo largo de la vida, presentando una edad de inicio usualmente entre los 65 y 80 años.
Familiar	El que se presenta asociado a una historia familiar de CM en uno o más familiares de primer o segundo grado, y que no pertenezca a la categoría siguiente (CMH). No existe un patrón de herencia definido pero sí, un agrupamiento de casos esporádicos que puede ser por simple azar o por factores multifactoriales (genéticos y ambientales). La edad de inicio es variable (55-70 años).
Hereditario	Se caracteriza por una edad significativamente menor de comienzo (promedio de 45 años), mayor frecuencia de CM bilateral, mayor frecuencia de cáncer primario múltiple (como CM y cáncer de ovario -CO-) y patrón de herencia autosómica dominante (HAD) para la susceptibilidad al cáncer.

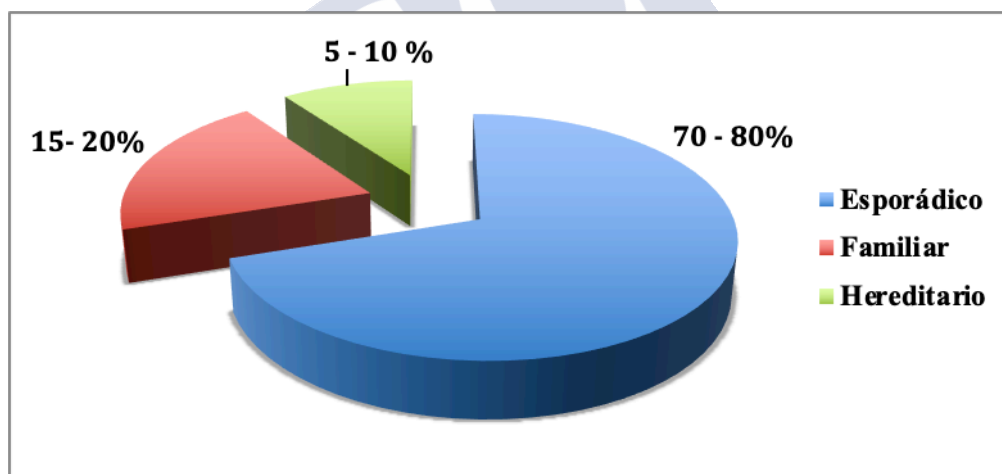


Figura 10. Porcentaje casos según tipos de CM atendiendo a la implicación factores genéticos (15)

Uno de los factores de riesgo más importantes para el CM son los antecedentes familiares de CM. El riesgo poblacional de desarrollar CM, sin antecedentes familiares, es del 7,8%; este riesgo aumenta hasta el 13,3% si tiene una hermana o madre; y hasta un 21,1% si tiene dos familiares de primer grado. El RR de CM es superior en gemelas monocigóticas que en dicigóticas (16). Entre el 20-30% de las mujeres con CM tienen al menos un familiar con CM, pero sólo entre un 5-10% cumplen criterios de alto riesgo para CMH. Así, la mayoría de las mujeres con antecedentes familiares de CM no tienen CMH.

3.2. CÁNCER HEREDITARIO

3.2.1. Introducción. Incidencia y prevalencia del cáncer

Se estima que una de cada tres personas en el mundo occidental va a desarrollar cáncer a lo largo de su vida, y una de cada cinco personas va a morir como consecuencia del cáncer.

Según datos de GLOBOCAN (5), el número de cánceres sigue creciendo: pasando de los 14 millones de casos a nivel mundial en el año 2012 a los 18,1 millones en 2018. Se estima que el número de casos nuevos aumentará hasta los 29,5 millones en 2040 (Figura 11). Pulmón, mama y colon son los tumores más frecuentemente diagnosticados (Figura 12).

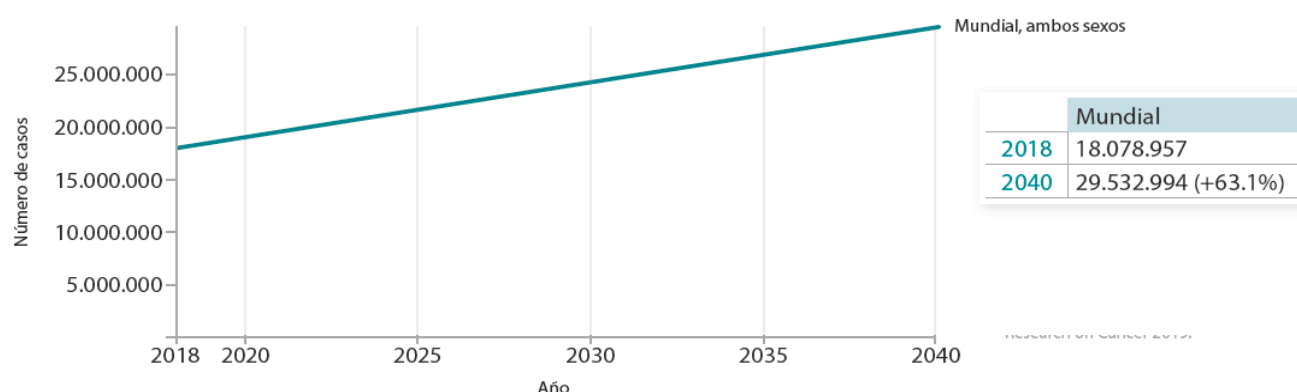


Figura 11. Incidencia estimada de cánceres en la población mundial para el periodo 2018-2040
Reproducción bajo licencia Creative-Common. Fuente: GLOBOCAN 2018 Gráfico: Global Cancer Observatory
(<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2019

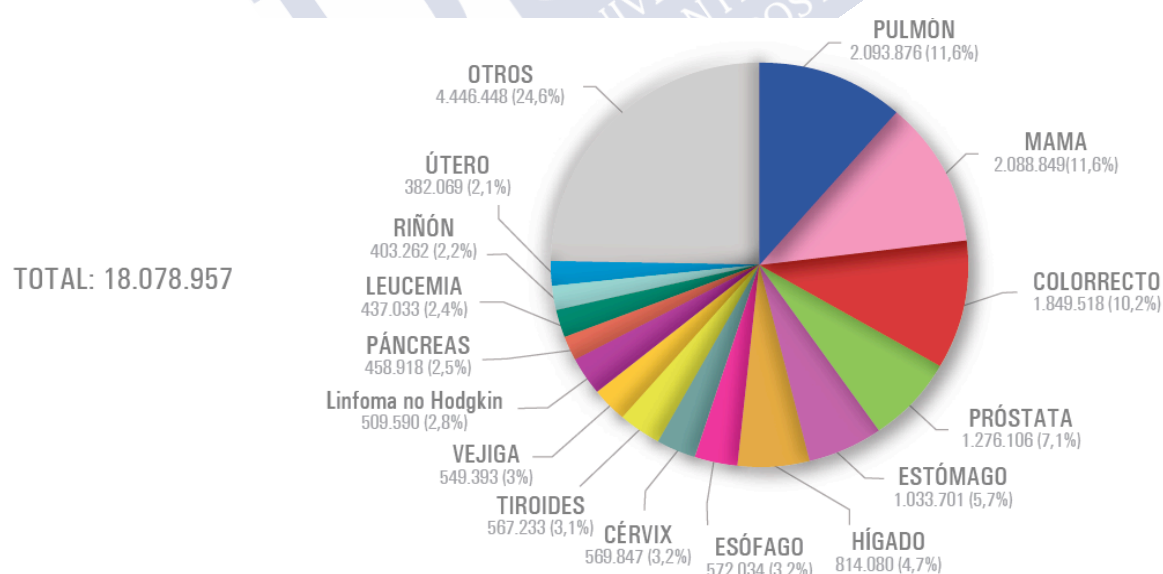


Figura 12. Cánceres más frecuentes diagnosticados a nivel mundial en 2018, ambos sexos
Reproducción bajo licencia Creative-Common. Fuente: GLOBOCAN 2018 Gráfico: Global Cancer Observatory
(<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2019

Según las estimaciones de REDECAN (1), el número de cánceres diagnosticados en España en el año 2020 llegará a los 277.394 (número similar a 2019, pero mayor que en 2015: 247.771).

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en 2020 serán: colorrecto (44.231), próstata (35.216), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga urinaria (22.350). Los siguientes en frecuencia, a mucha distancia de los previos, serán: linfomas no Hodgkin (9188), cánceres de cavidad orofaríngea (8604), páncreas (8338), estómago (7577), riñón (7300) y cuerpo uterino (6804).

El número de cánceres diagnosticados en España continúa aumentado y esto guarda relación con el aumento y envejecimiento poblacional (la edad es un factor de riesgo primordial para el cáncer), la exposición a factores de riesgo (como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, el sedentarismo...) y el aumento de programas de cribado (en cánceres como el colorrectal, mama, cérvix o próstata).

La prevalencia hace referencia al número de personas que, durante un periodo de tiempo, han padecido o padecen cáncer. Está determinada por la supervivencia: la prevalencia es mayor para los tumores con mayor supervivencia, será menor para aquellos con supervivencia más corta aunque se diagnostiquen frecuentemente (ejemplo: cáncer colorrectal).

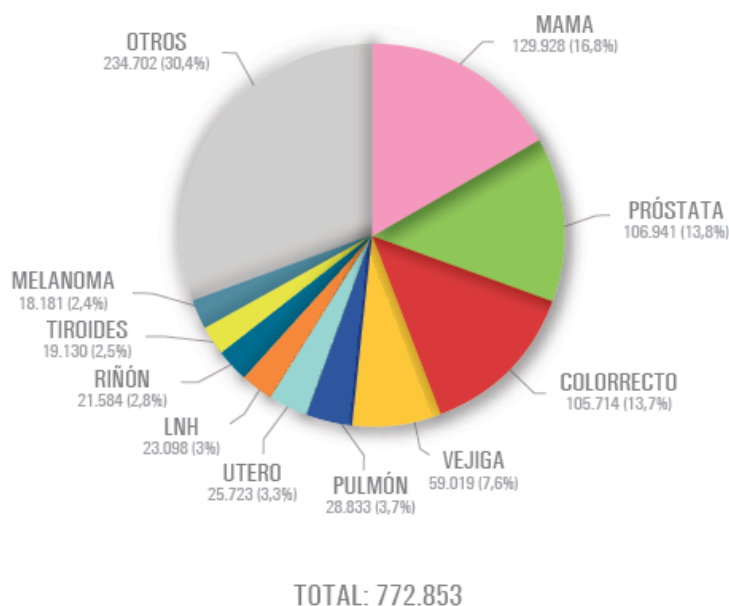


Figura 13. Cánceres más prevalentes en España en 2018, ambos sexos (prevalencia a los 5 años)
Reproducción bajo licencia Creative-Common. Fuente: GLOBOCAN 2018 Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2019.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, el cáncer constituyó la segunda causa de muerte en España (26,4% de las muertes), por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (28,3%) (17). Las muertes por tumores disminuyeron un 1,3% en 2018.

3.2.2. Concepto de cáncer hereditario

El cáncer es una enfermedad genética, es decir, el cáncer está causado por alteraciones en el genoma.

El **100%** de los cánceres tiene un origen genético, aunque solo entre un **5-10%** son hereditarios.

El cáncer es una enfermedad genética esporádica y excepcionalmente hereditaria. Se considera una enfermedad multifactorial, debida al efecto combinado de factores genéticos y ambientales. Se origina por fallos endógenos en los procesos celulares (heredados o adquiridos) o por agentes externos (químicos, físicos o virus). Un 70-80% de los tumores son esporádicos. Solo un 5-10% son hereditarios, aunque en un 15-20% de las familias existe agregación familiar.

CÁNCER HEREDITARIO: Síndromes hereditarios de predisposición al cáncer

→ Tumores característicos en varios miembros de la familia con patrón de herencia mendeliano

CÁNCER FAMILIAR

→ Tumores en diversos miembros de la familia sin seguir un patrón mendeliano

Los cánceres hereditarios son la consecuencia de mutaciones germinales en genes concretos que incrementan la susceptibilidad para padecer cáncer (Figura 14). Esta susceptibilidad se transmite entre los miembros de la familia de acuerdo a distintos patrones de herencia. Se hereda la susceptibilidad para padecer cáncer, lo que no implica la certeza de desarrollarlo en todos los casos.



Figura 14. Mutaciones en línea germinal vs. mutaciones somáticas.

Las células germinales, son las que intervienen en el proceso de reproducción (óvulos y espermatozoides); y las células somáticas, son las que forman nuestro cuerpo sin intervenir en el proceso de reproducción. Cuando las mutaciones ocurren en nuestras células somáticas, no son heredables; se producen a lo largo de nuestra vida y no se transmiten a nuestra descendencia. Sin embargo, cuando las mutaciones ocurren en las células germinales sí que se pueden transmitir, por lo que esta mutación va a estar presente en todas las células de su cuerpo; son las responsables de los síndromes de cáncer hereditario. Reproducción bajo licencia Creative-Common. Fuente: ASCO (American Society of Clinical Oncology).

Se han identificado más de 200 síndromes hereditarios de predisposición al cáncer, caracterizados por la aparición de neoplasias malignas primarias en múltiples miembros de una familia y que en algunos casos se asocian con anomalías congénitas. La observación de agrupaciones familiares de estas anomalías congénitas fue lo que llevó a examinar los primeros casos de cáncer hereditario (neurofibromatosis tipo 1).

En 1866, el cirujano francés Paul Broca publicó por primera vez un ejemplo de CM hereditario en el que describía cuatro generaciones de mujeres afectadas de CM en la familia de su mujer (Figura 15).

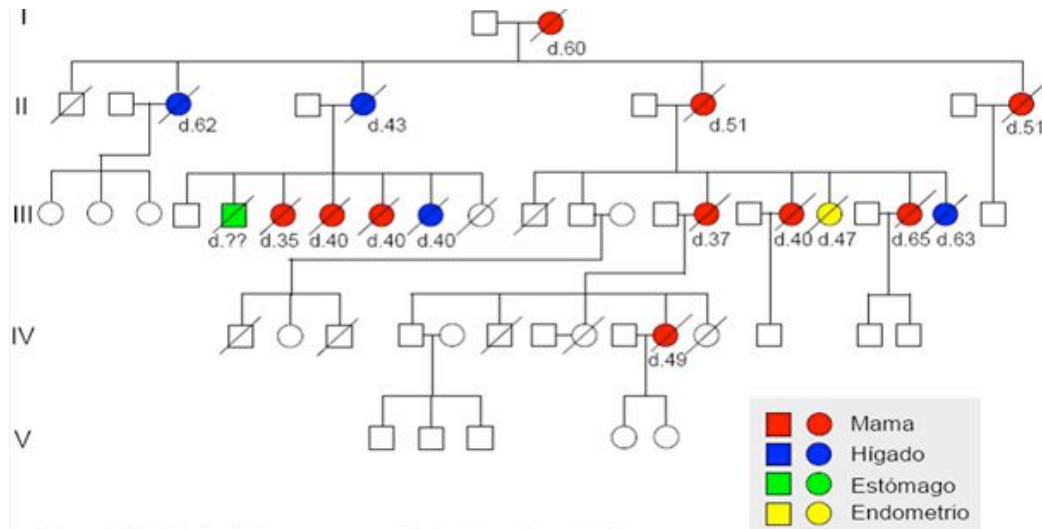


Figura 15. Árbol genealógico de la familia de la mujer de Paul Broca (1788-1856). Imagen modificada de Paul Broca (Broca PP. *Tratité des tumeurs*. Paris Asselin, 1866)

A lo largo del siglo XX se realizaron numerosas descripciones clínicas de agrupaciones familiares de cáncer, sin embargo fue la teoría de Knudson a principios de los años setenta (Knudson, 1971), junto con el descubrimiento en el año 1986 del primer gen de susceptibilidad al cáncer, *Rb*, implicado en el retinoblastoma familiar (Friend *et al.*, 1986), los dos hitos que marcaron una nueva era en el campo del cáncer hereditario (Figura 16).

Poco después se publicó que este modelo sería extensible al tumor de Wilms (tumor renal en la infancia), al neuroblastoma en la infancia (tumor embrionario del sistema nervioso), al feocromocitoma (tumor de la glándula suprarrenal) y, en general, a todos los cánceres hereditarios. Esta teoría se ha mantenido hasta la actualidad y, aunque hay excepciones, la mayoría de los principales síndromes de cáncer hereditario siguen este patrón.



Figura 16. Modelo de *two-hits* de Knudson.

Desarrolló su teoría basándose en la observación de que los retinoblastomas hereditarios presentaban una edad de aparición mucho más temprana que los esporádicos. Según su hipótesis, la enfermedad está causada por dos eventos mutacionales (*two-hits*) que afectarían a las dos copias del gen causante de la enfermedad. En la forma hereditaria, una mutación se encontraría en línea germinal, transmitiéndose de generación en generación, y la segunda copia se alteraría a nivel somático, con lo que el riesgo de desarrollo de cáncer es más alto y la edad más temprana. En las formas no hereditarias, ambas mutaciones ocurrirían a nivel somático; suceso mucho más improbable.

3.2.3. Base biológica/genética del cáncer

Todos los tumores se desarrollan como resultado de variantes patogénicas (VP) en genes implicados en la regulación del ciclo celular o en la reparación del ADN. Sin embargo, no todas las VP son heredadas de algún progenitor; en la mayoría de los casos aparecen en células somáticas (tumores esporádicos) y menos frecuentemente pueden aparecer VP *de novo* en la célula germinal o incluso ya en el cigoto o en las primeras fases de la embriogénesis (18). Es una enfermedad multifactorial, ya que son múltiples los factores genéticos y ambientales que interactúan en el desarrollo de una neoplasia.

Como enfermedad genética, el proceso de oncogénesis consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que forman dicho tumor. Existen dos posibles conjuntos de alteraciones genéticas: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos que afectan a la expresión de genes. Una sola alteración genética no suele bastar para producir células cancerosas, sino que suelen necesitarse un cúmulo de alteraciones sucesivas. Dos tercios de estas mutaciones son aleatorias e impredecibles, resultado de errores de replicación del ADN (Figura 17) (19). En este proceso de oncogénesis también intervienen sistemas de corrección y vigilancia en el organismo. Y esto podría explicar por qué algunas personas desarrollan cáncer y otras no a igualdad de factores genéticos e influencia medioambiental.

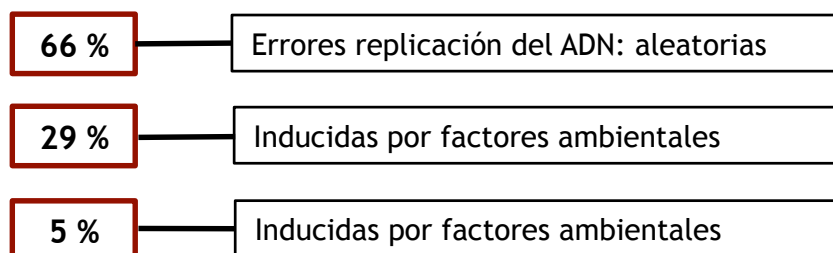


Figura 17 Proporción de las causas de las mutaciones en los cánceres.

Los cánceres son causados por mutaciones que pueden ser heredadas (5%), inducidas por factores ambientales (29%) o como resultado de errores aleatorios en la replicación del ADN (66%). Imagen modificada de Tomasetti C. (Fuente: Tomasetti C, *Science* 2017 (19)).

La mayoría de los síndromes hereditarios de cáncer obedecen a un patrón de HAD (Figura 18). La mayoría están causados por mutaciones germinales que causan pérdida de función en genes supresores de tumores. Algunos ejemplos son la Poliposis Adenomatosa Familiar (gen *APC*), el Síndrome de Lynch (genes *MLH1* y *MSH2*, mayoritariamente) y el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (CMOH) (genes *BRCA1* y *BRCA2*). Sin embargo existen otros síndromes que se desvían de la norma, bien por asociarse a patrones de herencia autosómica recesiva (HAR), bien por estar causados por mutaciones germinales en oncogenes. Un ejemplo con HAR es la poliposis atenuada causada por mutaciones germinales bi-alélicas en *MYH11*. La Neoplasia Múltiple Endocrina Tipo 2 es un ejemplo de síndrome con HAD pero causado por mutaciones germinales que provocan ganancia de función en un oncogén (oncogén *RET*) (Tabla 15).

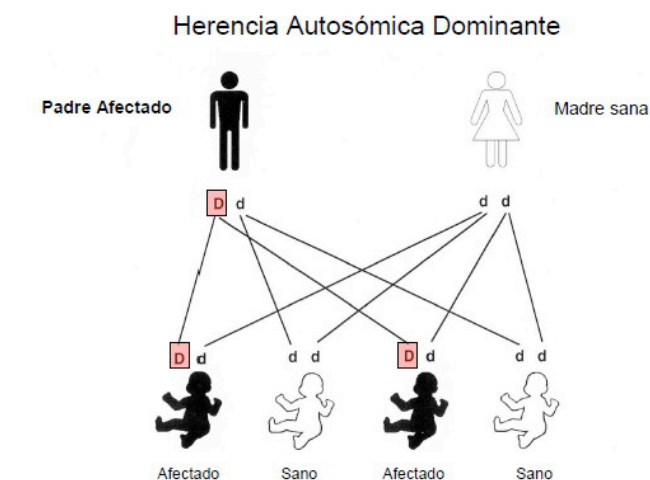


Figura 18. Herencia autosómica dominante.

Patrón de herencia más común para los síndromes de cáncer hereditario. Una copia de un gen mutado de uno de los padres puede causar la enfermedad. Si la madre o el padre tienen un gen mutado, el niño presenta una probabilidad de 50 % de heredar ese gen mutado. Los hombres y las mujeres presentan la misma probabilidad de tener esas mutaciones y las hijas y los hijos tienen la misma probabilidad de heredarlas.

Imagen: Reproducción bajo licencia Creative-Common (genotipia.com).

Tabla 15. Principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.

Patología	Incidencia	Herencia	Gen
Síndrome de Lynch	1/200-1000	HAD	<i>MSH2 MLH1 MSH6 PMS2</i>
Cáncer de mama/ovario hereditario (CMOH)	1/500-2.500	HAD	<i>BRCA1 BRCA2</i>
Neoplasia Endocrina Múltiple 1 (MEN1)	2-10/100.000	HAD	<i>MEN1</i>
Neoplasia Endocrina Múltiple 2 (MEN2)	1/25.000	HAD	<i>RET</i>
Poliposis adenomatosa de colon familiar (PAF)	1/8.000-13.000	HAD	<i>APC</i>
Síndrome de PTEN - hamartomas	1/200.000	HAD	<i>PTEN</i>
Síndrome de von Hippel-Lindau	1/36.000-45.000	HAD	<i>VHL</i>
Retinoblastoma hereditario	1/13.500-25.000	HAD	<i>Rb1</i>

Aunque una mutación de predisposición al cáncer esté presente en una familia, no implica que todos los que hereden la mutación padecerán cáncer. Varios factores confluyen para determinar si la persona que la hereda padecerá o no cáncer. Un factor es la penetrancia; cuando no todas las personas portadoras de una VP padecen la enfermedad, se dice que la penetrancia es incompleta (para el cáncer nunca es completa). Los síndromes hereditarios de cáncer también pueden variar en su expresividad; es decir, los signos y síntomas se manifestarán de distintas formas en las personas que heredan la VP, incluso la formación de los cánceres será diferente. En la expresión del cáncer también influyen factores ambientales y del estilo de vida.

La **penetrancia** refleja el porcentaje de individuos con la mutación que manifiestan la enfermedad.

La **expresividad** refleja el grado de afectación de cada individuo.

3.2.4. El proceso del asesoramiento genético

La sociedad americana de asesores genéticos define el consejo genético como “*el proceso de asesoramiento que permite entender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de los aspectos genéticos de una enfermedad*”.

El proceso de asesoramiento genético en cáncer lo podemos dividir en varias etapas:

1. Sospecha clínica de un síndrome de cáncer hereditario: elaboración del árbol genealógico, valoración del riesgo, educación sanitaria sobre prevención primaria y promoción de la salud.
2. Valoración de la indicación de estudio genético: cuando existe sospecha de un síndrome hereditario, del cual se conocen los genes asociados y cuyo resultado puede interpretarse clínicamente.
3. Información sobre las implicaciones médicas personales y familiares de la identificación de una susceptibilidad genética.
4. Asesoramiento sobre los beneficios y limitaciones de cada tipo de estudio genético: información sobre las implicaciones médicas de detección precoz, prevención y tratamiento; así como las limitaciones relacionadas con las técnicas diagnósticas o la posibilidad de identificar variantes de significado clínico desconocido.
5. Realización del estudio genético, previo consentimiento informado, en los casos indicados.
6. Interpretación e información del resultado del estudio genético cuando se haya realizado.
7. Plan de seguimiento médico en función del resultado del estudio genético o de la historia personal y familiar si no se consideró oportuno realizar el test.

Las características que hacen sospechar un síndrome de cáncer hereditario, para solicitar una consulta de consejo genético, son las siguientes: historia familiar de un mismo tumor, diagnóstico a una edad temprana, múltiples tumores primarios, afectación bilateral o multifocal, alta incidencia de cáncer en la familia, varios tumores que se asocian a síndromes hereditarios de cáncer específicos, evidencia de HAD.

Según ley, es necesario un consejo genético previo a realizar un estudio genético en estos casos.

No hacer nunca un estudio de genes relacionados con cáncer hereditario sin un consejo genético previo

El objetivo del consejo genético en cáncer es reducir la mortalidad debida a la enfermedad, a través de: seguimiento y vigilancia, intervención temprana, cirugía profiláctica y quimioprevención.

3.2.5. El árbol genealógico

El árbol genealógico (genograma) consiste en la representación gráfica de la historia familiar. Para que sea informativo clínicamente debe comprender al menos tres generaciones consecutivas (con todos los familiares, sanos y afectados, edad al diagnóstico de la enfermedad, edad y causa de muerte). Permite valorar la probabilidad de detectar en la familia una alteración genética que predisponga a una enfermedad hereditaria.

El mejor método para identificar el riesgo de cáncer hereditario es la HISTORIA FAMILIAR

El riesgo se establece a partir de la historia familiar (árbol genealógico) y se clasifica en: 1) Bajo riesgo (los casos de cáncer siguen un patrón equivalente a la población general), 2) Moderado riesgo (agregación familiar moderada, con inconsistencias) y 3) Alto riesgo (siguen un patrón específico). Constituye por lo tanto el análisis genético más fácil y barato; pues puede desechar algunas de las hipótesis respecto a la enfermedad del paciente en estudio, evitando así la realización de pruebas diagnósticas más caras.

Un aspecto importante a tener en cuenta es el dinamismo de los árboles genealógicos, debido a los nuevos eventos que puedan producirse en la historia familiar de los individuos estudiados; por ello, estos diagramas deben actualizarse con frecuencia.

Utilidad clínica del árbol genealógico:

- Forma parte de la historia clínica (antecedentes familiares).
- Identifica el tipo de herencia y ayuda en el diagnóstico diferencial.
- Identifica individuos “de riesgo”, no solo los afectados.
- Ayuda en la toma de decisiones para estudio de portadores/as.
- Identifica factores genéticos y ambientales con potencial patogénico.
- Valioso en la planificación de tratamiento, seguimiento y prevención de la enfermedad.
- Sirve para la información y educación del paciente y familiares (tipo herencia, penetrancia, expresividad).

En la siguiente tabla se muestra la proporción de genes compartidos según el grado de familiaridad.

Tabla 16. Genes compartidos según grado de familiaridad.

Familiares de primer grado (50% de genes compartidos)	Familiares de segundo grado (25% de genes compartidos)	Familiares de tercer grado (12,5% de genes compartidos)
Hijos Padres Hermanos	Tíos Abuelos Medios hermanos Sobrinos	Primos Bisabuelos

3.2.5.1. Estandarización del árbol genealógico

En el año 1995, diferentes expertos en enfermedades hereditarias propusieron una nomenclatura internacional para los árboles genealógicos, que es la que se utiliza hoy en día (20); actualizado en 2008 (21).

El modelo es un árbol sin muchas anotaciones. Para que sea informativo debe de contener datos de al menos tres generaciones (definidas por números romanos I, II, III, etc). Debe incluir quién es el sujeto que hace la consulta (probando, señalado con una flecha), el nombre del clínico/médico que realiza el árbol y la fecha del mismo. Toda corrección debe ser anotada de diferente color e incluir la fecha de modificación. Es importante tratar de documentar los antecedentes oncológicos mediante informes médicos.

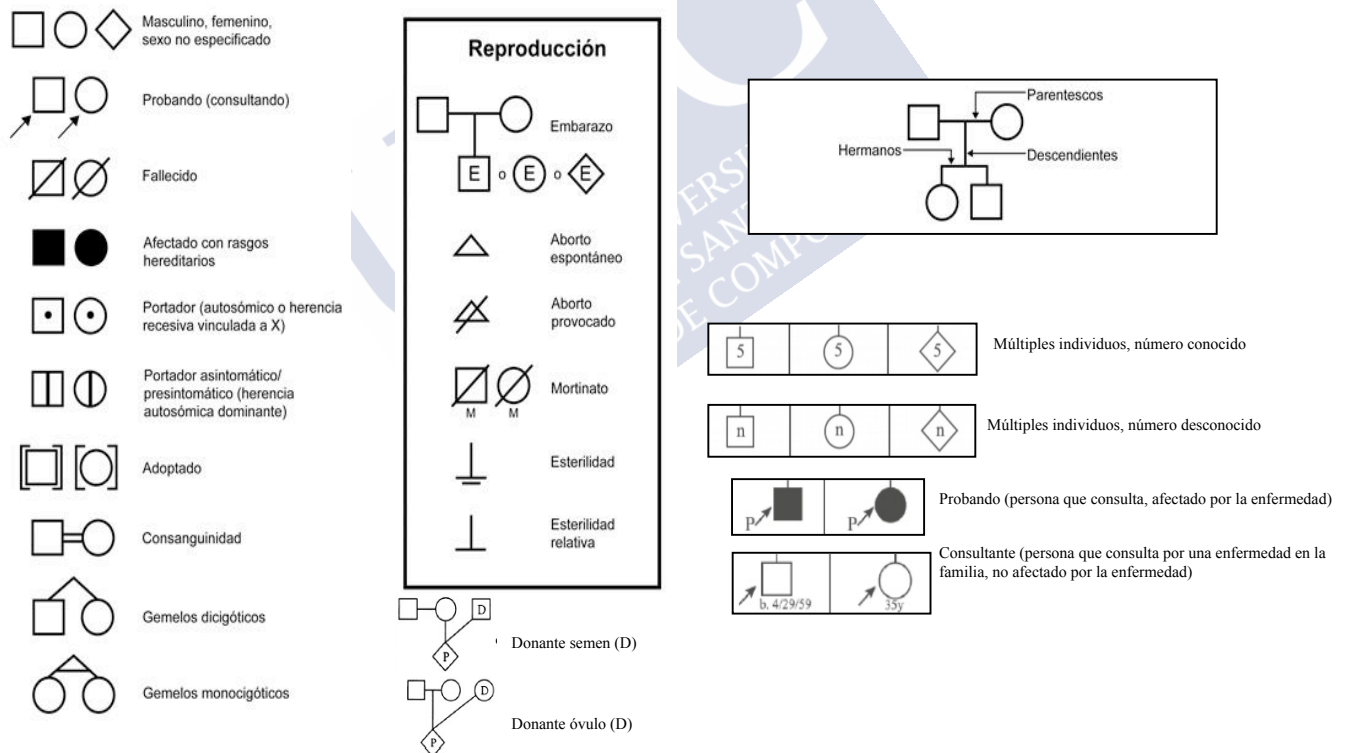


Figura 19. Símbolos del árbol genealógico
Imagen modificada (genotipia.com)

En cuanto a las líneas de relación:

- ### 3.2.5.2. Ejemplos prácticos.



28

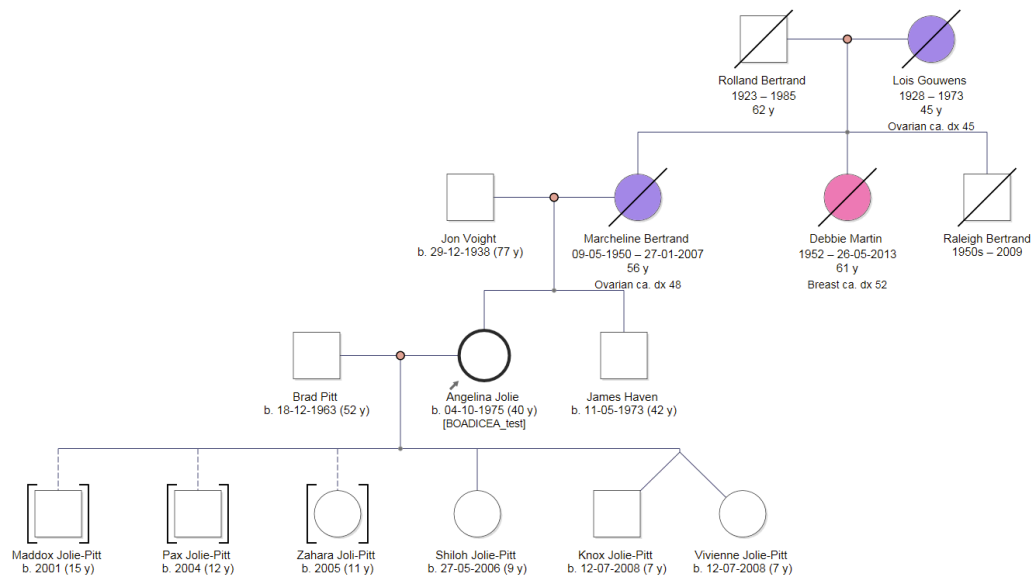


Figura 21 Árbol genealógico de familia *BRCA1*.
Ejemplo más conocido y popular: familia de Angelina Jolie.

3.2.6. Estudio genético

Los individuos de alto riesgo para un síndrome de cáncer hereditario, deben ser informados en una unidad de consejo genético sobre la prueba, sus implicaciones, los posibles resultados y las consecuencias.

Dentro de las familias puede haber también cánceres esporádicos. Debemos elegir al **probando idóneo**: persona de cuyo resultado podemos sacar conclusiones más relevantes y aplicables a más miembros de la familia. Suele ser aquel miembro que tenga el fenotipo tumoral más compatible con una predisposición hereditaria, el que lo presente a una edad más joven o con afectación bilateral/multifocal. El estudio genético se debe realizar en personas afectas. Solamente se hará en una persona sana cuando se conozca la causa hereditaria en un ascendiente suyo o si no hay familiares afectados vivos. Posteriormente, debe tomar la decisión sobre su deseo de realización o no del test genético de forma personal y autónoma.

Cuando el paciente opta por la realización de la prueba genética debe conocer las posibilidades del resultado. Podemos diferenciar los siguientes tipos de resultados genéticos:

- Verdadero positivo:** se identifica una VP. El resultado es informativo y se interpreta como una mayor predisposición a padecer uno o varios tipos de cáncer.
- Resultado no informativo o estudio no concluyente:** no se encuentran alteraciones genéticas. Si la familia cuenta con importantes antecedentes oncológicos, a pesar del resultado se estima en ella un incremento del riesgo de cáncer. No está claro si el cáncer familiar se debe a otro tipo de mutación genética, a otros factores que todavía no se comprenden o a una mutación en un gen no estudiado.
- Variante genética de significado incierto o de efecto biológico desconocido:** se encuentra una variante genética de efecto desconocido. No se puede descartar que tenga relación con la enfermedad pero, a efectos prácticos, se suele considerar como si el resultado fuera no informativo.

Si se lleva a cabo un estudio genético en una familia de alto riesgo donde previamente habíamos diagnosticado una VP, los estudios de parientes próximos tienen interpretaciones más sencillas:

- a) **Verdadero negativo:** la mutación no se detecta. El individuo no es portador de dicha mutación. Por lo tanto, sin otros factores de riesgo, su riesgo es similar al de la población general.
- b) **Verdadero positivo:** la mutación se detecta. El individuo presenta el incremento del riesgo de cáncer que corresponda a los portadores del síndrome específico.

3.2.7. Nomenclatura de las mutaciones (variantes genéticas)

La Human Genome Organisation (HUGO) asigna a cada gen un nombre y símbolo (22). También es esencial usar una nomenclatura estándar para las VP, siguiendo las directrices establecidas por la Human Genome Variation Society (HGVS) (23), para poder correlacionar los resultados entre pacientes y con la bibliografía.

Secuencias de referencia: es la secuencia usada para describir VP que están presentes en una secuencia analizada (indicada por un prefijo precedente a la variante) (Tabla 17).

Tabla 17. Tipos de secuencias de referencia

Prefijo	Significado
g.	Secuencia genómica
m.	Secuencia mitocondrial
c.	Secuencia de ADN codificante -ADNc-(basada en un transcripto codificante para una proteína)
n.	Secuencia de ADN no codificante (basada en un transcripto no codificante para una proteína)
r.	secuencia de RNA
p.	secuencia de la proteína

Son aceptadas las secuencias de referencia de bases de datos públicas como National Center for Biotechnology Information (NCBI), The European Bioinformatics Molecular (EBI) o Locus Reference Genomic (LRG). En la base datos de NCBI la información de las secuencias se identifican con los prefijos NG_ (para las secuencia de referencia genómica), NM_ (de transcriptos), NR_ (de ARN), NC_ (de cromosomas) y NP_ (de proteínas); continuando con su número de acceso y versión (ej. NG_0142453.4.) Cuando se describe una variante junto a su secuencia de referencia usan dos puntos “:” p.ej NC_000011.9:g.12345611G>A para separar el número de identificación de la secuencia y la descripción de la variante. Otras bases de datos aceptadas son la de EBI (formato: ENST000000XXXXXX) y la LRG (formato: LRG_#.ej LRG_292). En la práctica la secuencia de referencia preferida que se utiliza es el ADNc.

Numeración de las posiciones de nucleótidos y aminoácidos:

Si se utiliza una secuencia de referencia genómica, el primer nucleótido de la secuencia es el ‘1’, y deben ser numerados de forma consecutiva como g.1, g.2, g.3, etc. La numeración de los nucleótidos de las secuencias de ADNc está basada en la isoforma de la proteína traducida más grande. La numeración empieza con “c.1” que se corresponde con la A (adenina) del codón de iniciación ATG y finaliza con el último nucleótido del codón de terminación (STOP). Los nucleótidos situados aguas arriba del codón de iniciación se nombran con el signo menos “-” (ej. c.-1) y los posicionados abajo del codón de terminación se nombran con “*” (ej. c.*1). En relación a las variantes localizadas en posiciones intrónicas, éstas son anotadas siempre en

relación al exón flanqueante más cercano, utilizando los signos “-“ o “+” si el cambio está localizado más cerca del extremo 5’ ó 3’ del exón respectivamente; p. ej. c.150-4 A>C, se refiere a un cambio de A>C localizado a 4 nucleótidos de la región 5’ del exón, siendo su primer base la posición 150.

Con respecto a las posiciones de los aminoácidos se considera al codón de iniciación como el codón número 1, numerándose de forma consecutiva como p.1, p.2, p.3, etc. Los aminoácidos resultantes de cambios sobre el codón STOP que causan la extensión de la traducción más allá del mismo son enumerados comenzando por el 1, anteponiéndole un asterisco (ej. Pro*2).

Cambios a nivel de la secuencia de ADN y ARN

A nivel de ADN los nucleótidos son nombrados con las bases en mayúscula: A (adenina), C (citosa), G (guanina), T (timina); los nucleótidos serán nombrados en dirección de la cadena sentido.

Una sustitución (un nucleótido es reemplazado por otro) se describe: primero el prefijo de la secuencia de referencia, luego la posición del nucleótido sustituido y el nucleótido de referencia, seguido del símbolo “>” y por último el nucleótido sustituto (Tabla 18). Los cambio que involucran dos o más nucleótidos consecutivos son descritos como delecciones/inserciones (“indels”) (Tabla 18: describe una delección de los nucleótidos ATAGC –no descrita- en las posiciones 2123 a 2127, reemplazada por los nucleótidos AG). Para las delecciones (ausencia de uno o más nucleótidos comparados con la secuencia de referencia) se describen con la palabra “del” (Tabla 18). Si se tratase de una duplicación, con la palabra “dup” (c.76dupA). Si fuese una inversión, con “inv” (ej. c.76_83inv). Y si se tratase de una inserción, “ins” (Tabla 18).

Tabla 18. Ejemplos de cambios a nivel de la secuencia de ADNc

Tabla 10. Ejemplos de cambios a nivel de la secuencia de ADNc.				
Formato para describir una variante con una sustitución a nivel del ADNc.				
Prefijo	Posición sustituida	Nucleótido referencia	Tipo de cambio	Nuevo nucleótido
c.	5416	A	>	C
Formato para describir una variante “indels” a nivel del ADNc.				
Prefijo	Posición/es deleccionadas		Tipo de cambio	Secuencia insertada
c.	2123_2127		delins	AG
Formato para describir una delección a nivel del ADNc.				
Prefijo	Posición/es deleccionadas		Tipo de cambio	
c.	124_128		del	
Formato para describir una inserción a nivel del ADNc.				
Prefijo	Posición/es deleccionadas		Tipo de cambio	Secuencia insertada
c.	4185_4186		ins	AGC

Ejemplos extraídos del INC (Instituto Nacional del Cáncer)

Con respecto a la descripción de variantes en la secuencia de ARN, la anotación es similar a la del ADN a excepción de que las bases se anotan en letras minúsculas.

Cambios de secuencia a nivel de proteína

Su descripción es similar a la del ADN, con algunas modificaciones. La mayoría de cambios a nivel de proteína son deducidos como consecuencia de la traducción de una variante a nivel del ADN/ARN (por eso se recomiendan nombrar entre paréntesis).

Para anotar cualquier cambio a nivel de aminoácidos se usa el código de una o tres letras. En caso de usar el de tres letras, la primera siempre en mayúscula; tras el prefijo “p.” precedente al cambio. En la tabla 19 se muestran algunos ejemplos, similares a los cambios a nivel del ADNc previamente explicados.

Tabla 19. Ejemplos de cambios a nivel de la secuencia de proteína

Formato para describir una variante de sustitución missense en la proteína			
Prefijo	Aminoácido de referencia	Posición	“Nuevo aminoácido”
p.	Trp	32	Leu
Formato para describir una delección a nivel de proteína			
Prefijo	Posición/es de los aminoácidos delecionados		Tipo del cambio
p.	Leu76_Gln79		del
Formato para describir una inserción a nivel de proteína			
Prefijo	Posiciones flanqueantes del sitio de inserción	Tipo de cambio	Secuencia insertada
p.	Lys2_Met3	Ins	GlnSerLys

Ejemplos extraídos del INC (Instituto Nacional del Cáncer)

3.3. SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

3.3.1. Concepto

Solamente el 5-10% de los pacientes con CM presentan una mutación heredada de uno de sus padres, lo que consideramos CMH.

Las mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*), son las más frecuentemente asociadas al síndrome de CMOH. Se detectan en un 15-20% de las mujeres con historia familiar de CM y entre 60-80% de las mujeres con historia familiar de CM y CO (24, 25).

Cada vez conocemos más, y cada vez se identifican más genes, pero todavía hay un 50% de los CMH de los que no sabemos su causa.

Debido a un mayor conocimiento en las bases genéticas del cáncer se han ido ampliando las indicaciones de estudio genético a familias de alto riesgo. Actualmente, la insaturación de nuevas tecnologías de diagnóstico genético y la aplicación de paneles multigénicos asociados a síndromes de cáncer hereditario, permiten analizar de manera simultánea pacientes con varios síndromes hereditarios e incluir el estudio de otros genes de moderada penetrancia en el riesgo del CMOH, pudiendo identificar la causa genética de un 8-10% más de familias sin limitarnos únicamente a los genes *BRCA1/2* (26).

3.3.2. Alelos de susceptibilidad al cáncer de mama y cáncer de ovario

Según su frecuencia en la población y el RR que confieren pueden agruparse en: alta penetrancia (infrecuentes en la población y con RR >5), moderada (de baja frecuencia y RR =2-4) o baja (frecuentes y con RR <1,5) (Figura 22 y 23) (Tabla 20) (27).

a. **Genes de alta penetrancia:** Destacan los genes *BRCA1/2*; sus VP tienen una frecuencia poblacional estimada 1/400-1/800; causan la mayoría de los casos de CMOH, pero solo un 15% de los casos de CMH (25). Otros genes de alta penetrancia se asocian a síndromes raros, donde el CM solo es uno de sus componentes (causan alrededor del 3% de los CMH): *TP53* (síndrome de

Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), *CDH1* (cáncer gástrico hereditario) o *BLM* (síndrome de Bloom) (28, 29).

b. **Genes de moderada penetrancia:** Los genes *FANC*, de la anemia de Fanconi (AF), que participan en la vías de reparación del ADN; dentro de estos: genes *PALB2* (*FANCN*), *BRIP1* (*FANCF*) o *RAD51C* (*FANCD1*), se asocian con un riesgo indudable de CM (moderado) y CO (alto) (28). Además se incluyen también VP en *ATM* y *CHECK2*. La lista de candidatos susceptibles de aumentar el riesgo contiene otros genes: componentes del complejo MRN que está implicado en el mantenimiento del genoma (genes *MRE11*, *RAD50* y *NBN*) y genes cuyas proteínas forman complejos con *BRCA1* (genes *BARD1*, *RAP80*, *Abraxas*, *MERIT40*...)

c. **Genes de baja penetrancia:** identificados mediante estudios pangenómicos de asociación (GWAS: *genome-wide association studies*) de cientos de miles de *single nucleotide polymorphism* (SNP). Podrían explicar alrededor del 14% del riesgo de CMH. Estos SNP aumentan poco el riesgo con respecto a la población general pero la suma de varios podría explicar el CMH sin mutaciones en genes específicos (Figura 22).

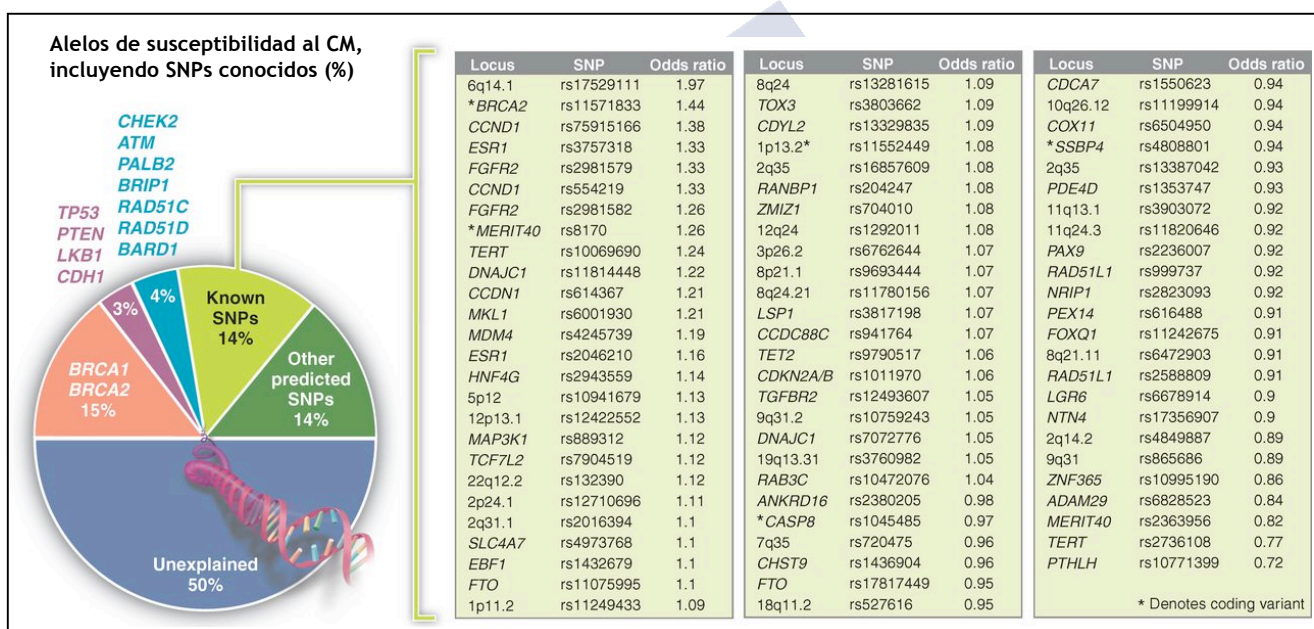


Figura 22. Variantes genéticas que predisponen al CM, incluyendo los SNP.

El gráfico circular muestra la contribución (%) de los genes de alta penetrancia (*BRCA1/2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11/LKB1* y *CDH1*), de penetrancia moderada (ej. *CHECK2*, *ATM* y *PALB2*) y VP comunes de baja penetrancia (denominadas SNP). Los "SNP conocidos" (*known SNPs*) son SNP relacionados con el CM (a su derecha, su OR estimada: aumento o, en algunos casos disminución, de riesgo de CM). "Otros SNP previstos" (*other predicted SNPs*) se refiere a la contribución estimada de todos los SNP, distintos de los loci conocidos, que se seleccionaron por GWAS como posiblemente relacionados con el CM. Imagen modificada; Fuente: Couch FJ et al. (*Science*, 2014) (27).

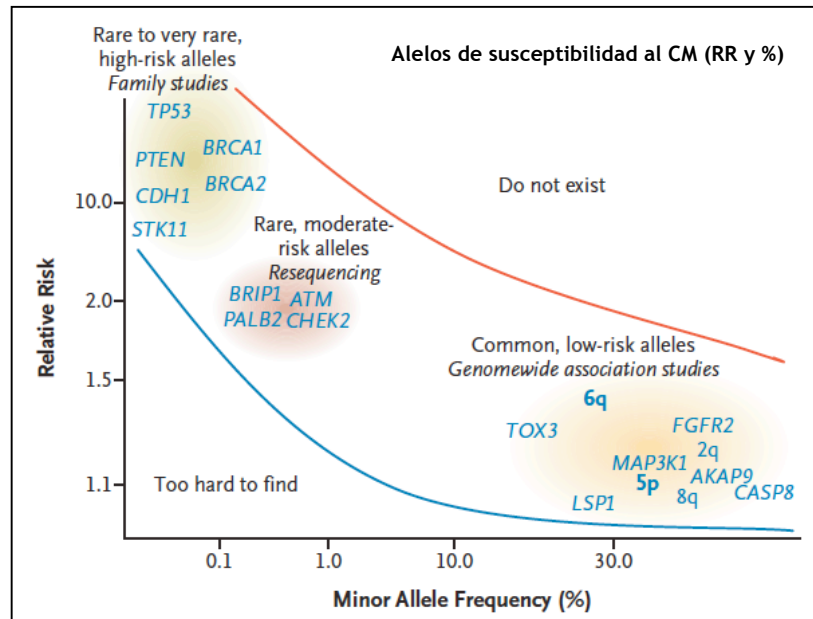


Figura 23. Susceptibilidad al CM: Loci y Genes (RR y frecuencia poblacional). Todos los genes de susceptibilidad al CM conocidos se muestran entre las líneas roja y azul. Alto riesgo (verde), moderado (rojo), bajo (naranja). Imagen modificada; Fuente: Foulkes WD et al. (NEJM, 2008) (30)

Tabla 20. Genes de susceptibilidad al CM y/o CO.
Panel de genes para un estudio de sospecha de CMOH (31)

GEN	Mama	Ovario
BRCA1	X	X
BRCA2	X	X
TP53	X	
PTEN	X	
STK11	X	
CDH1	X	
PALB2	X	X
ATM	X	
CHEK2	X	?
BRIP1		X
RAD51C	?	X
RAD51D	?	X
MLH1		X
MSH2		X
MSH6		X
PMS2		X
BARD1	X?	
FANCM	X?	
MRE11A	?	
NBN	X?	
RAD50	?	
SLX4	?	
RAD51B	?	
XRCC2	?	
XRCC3	?	

Nota: Genes de los que existen evidencias de asociación de riesgo (X) o indicios publicados (?) y que forman parte de los paneles más habituales. Lista no exhaustiva, extraída del último manual de *Cáncer Hereditario de la SEOM*.

Un estudio internacional de base poblacional de este año, que incluye a 60.466 mujeres con CM y 53.461 controles, ha definido 9 genes clave en el riesgo de CM (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* y *TP53*) (Figura 24) (32). Concluye que estos genes son los más útiles para su inclusión en los paneles genéticos y así mejorar el consejo genético a pacientes y familiares. El riesgo de muchos de ellos estaba ya bien documentado, pero el riesgo asociado con otros (como *RAD51C*, *RAD51D* y *BARD1*) no estaba tan bien establecido (Tabla 20).

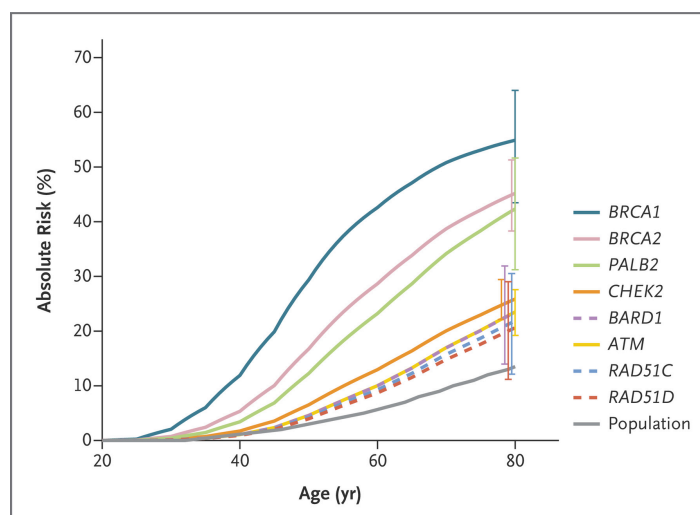


Figura 24. Riesgo absoluto estimado de CM asociado con las VP en 8 genes de riesgo significativo. Imagen modificada; Fuente: *Breast Cancer Association Consortium et al. (NEJM, 2021) (32)*

3.3.3. Genes de susceptibilidad con alta penetrancia

3.3.3.1. *BRCA1* y *BRCA2*

Estructura y función de *BRCA1* y *BRCA2*.

El gen *BRCA1* es un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21). Se transcribe en numerosos tejidos, entre ellos mama y ovario. Genera diversos transcritos, el más completo es la proteína de 220 kD compuesta por 1863 aminoácidos (Figura 25).

El gen *BRCA2*, localizado en el cromosoma 13 (13q12). El transcrito se halla presente en mama, placenta, testículo, ovario y timo. La traducción de este gen consiste en una proteína de 348 kD, compuesta por 3418 aminoácidos (Figura 26).

Las proteínas *BRCA1* y *BRCA2* participan en la reparación del ADN, manteniendo la integridad del genoma (por eso los genes *BRCA1/2* se consideran supresores de tumores del tipo *caretakers*). Su inactivación mediante mutación ocasiona inestabilidad genética, pudiendo ocasionar la aparición del tumor con acúmulo de mutaciones en otros genes.

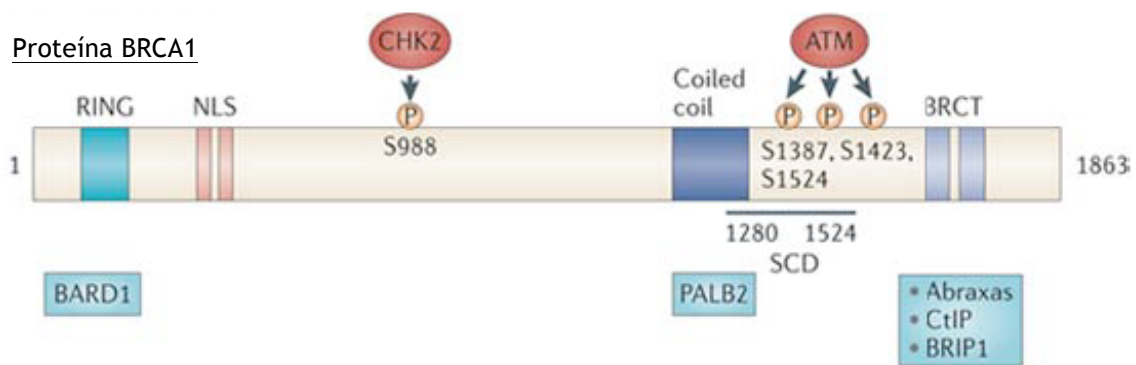


Figura 25. Proteína BRCA1.

Destacan los siguientes dominios: 1) RING: crucial en la unión con la proteína BARD1, que forma un heterodímero BRCA1/BARD1, esencial en la actividad antitumoral; por otro lado, este dominio desempeña un papel en la ubiquitinación de proteínas (para su destrucción), función en la cual intervienen también las proteínas BARD1 y BRCA2. 2) Dominio coiled-coil (se une a la proteína PALB2 y BRCA2), su fosforilación por quinasas ATM/ATR, que a su vez son activadas por el daño al ADN, permite a la proteína BRCA1 situarse junto al ADN dañado y repararlo. 3) Dos dominios carboxi-terminales de *BRCA1* (BRCT): básicos en la reparación del ADN, la regulación de la transcripción y la función de supresión tumoral. Imagen modificada; Fuente: Roy et al. (*Nat Rev Cancer*, 2012) (33).

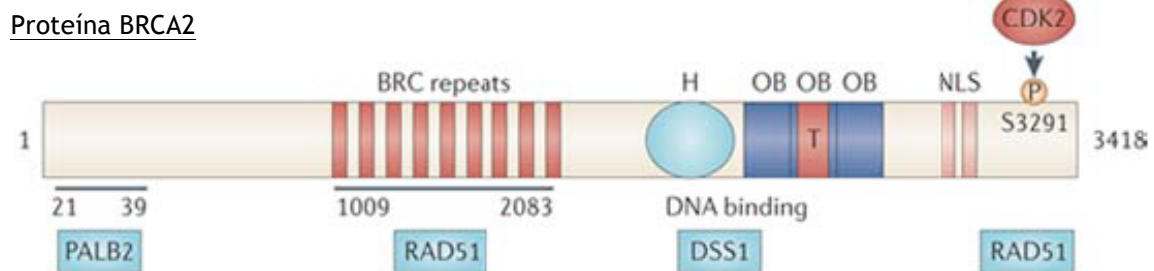


Figura 26 Proteína BRCA2.

Destacan los siguientes dominios: 1) Amino-terminal: unión a PALB2 (proteína supresora tumoral: localiza RAD51 en el ADN dañado). 2) Dominio BRC: se unen a RAD51 (reparación ADN dañado). 3) Dominio helicoidal (H) y tres regiones de unión a oligonucleótidos/ oligosacáricos (OB1, 2 y 3), todas ellas con capacidad de unirse a ADN monocatenario y el dominio OB2 (en forma de torre, T) con capacidad para unirse también a ADN de doble cadena; el dominio H, OB1 y OB2 se unen a DSS1, estabilizando a BRCA2 y promoviendo la recombinación homóloga. 4) Extremo carboxi-terminal: contiene una señal de localización celular (NLS), esencial para el transporte de la proteína al núcleo celular, y un sitio de fosforilación por quinasa dependiente de ciclinas (CDK2), que es también lugar de unión a RAD51. Imagen modificada; Fuente: Roy et al. (*Nat Rev Cancer*, 2012) (33).

Variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*

Se han registrado más de 3500 variantes, incluidas mutaciones patógenas, polimorfismos y variantes de significado clínico incierto. Las VP son aquellas mutaciones que se pueden considerar como causa principal de alta predisposición al CM. La mayoría son alteraciones que dan lugar a una parada prematura en la traducción, generando una proteína corta (o truncada) y no funcional.

El *Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2* ha analizado datos de unas 30.000 familias con aproximadamente 1700 VP distintas en cada gen, encontrando variaciones en el tipo y la frecuencia de las VP según la región; lo cual puede evidenciar la existencia de mutaciones fundadoras en grupos étnicos determinados. Por ejemplo, el 2% de población judía asquenazi es portadora de una de las VP: 185delAG y 5385insC en *BRCA1* o 6174delT en *BRCA2*. La variante 185delAG también se ha descrito en poblaciones judías no asquenazis y es una de las VP recurrentes en población española, procede de la presencia histórica de judíos en la península ibérica. Otras VP frecuentes en familias españolas son, en *BRCA1* la 300A>G (la primera en descubrirse, gallega) y la 243delA (localizada en Cataluña); y en *BRCA2* la 3036del4 (común en Europa), 6857delAA (origen catalán) y 9254del5 (en Cataluña y Levante). En la figura 27 se exponen las VP más frecuentes y características de familias españolas según el área geográfica.

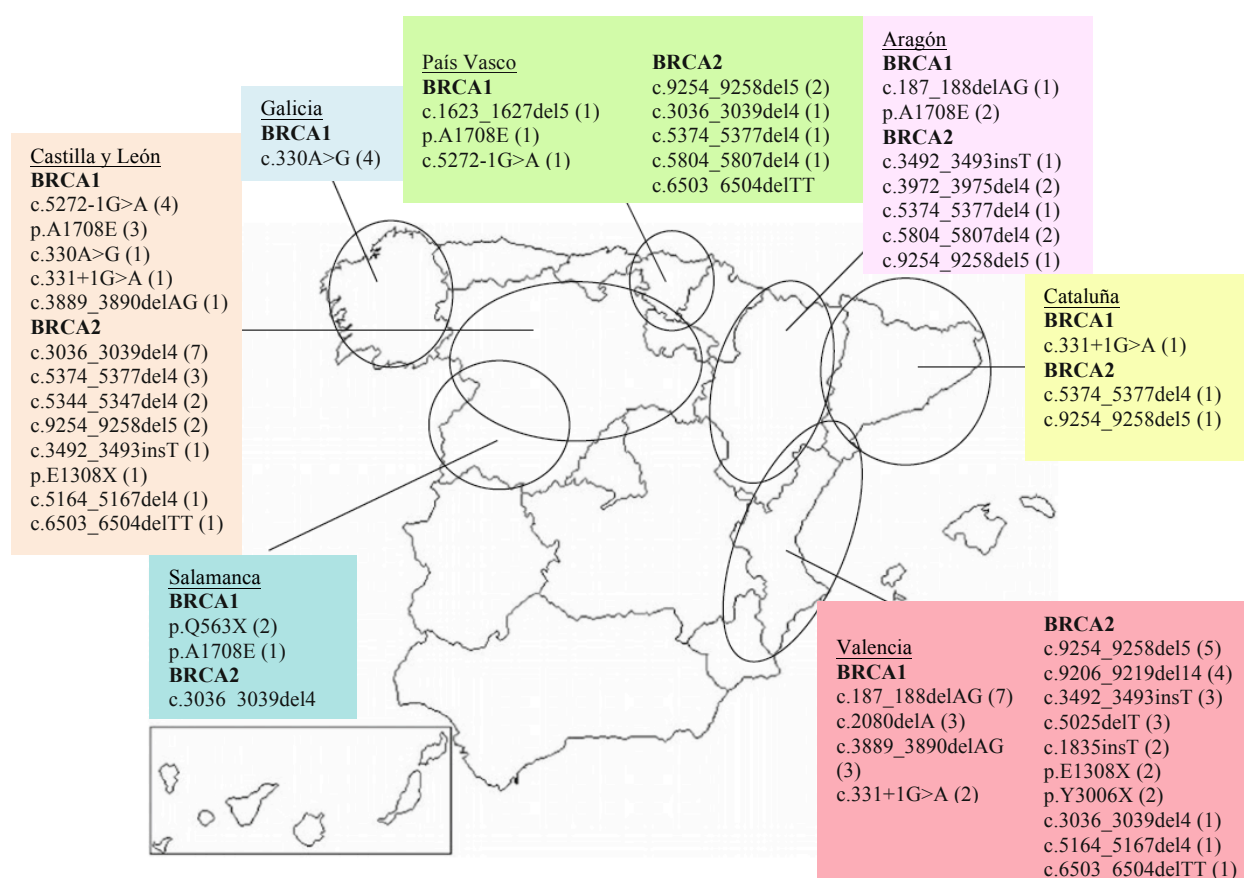


Figura 27. Mapa de España indicando las variantes de los genes *BRCA1/2*
Imagen modificada de Díez O et al. (Fam Cancer, 2010).

Riesgos asociados a los genes *BRCA1* y *BRCA2*

BRCA1/2 son genes que aumentan el riesgo de CM (x7) y de CO (x25). La penetrancia de las mutaciones en estos genes no es completa (nunca llega al 100%).

Tabla 21. Penetrancia (riesgo de cáncer) para portadoras BRCA1/2 y población general

	BRCA1(+)	BRCA2 (+)	Población general
Riesgo de CM	52% * - 65% **	47% * - 45% **	12%
Riesgo de CO/trompas	22% * - 40% **	18% * - 11% **	< 2 %%

Notas: Según las estimaciones de penetrancia iniciales * A nivel nacional (Milne RL et al, Clin Cancer Res 2008) (34) ** A nivel internacional (Antoniou A et al, Am J Hum Genet 2003) (35).

La penetrancia ha sido recientemente evaluada en un estudio multicéntrico prospectivo donde se evaluó el riesgo acumulado de CM a los 80 años para portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* (Figura 28) (36). La historia familiar también influye en el riesgo: mayor riesgo cuantos más familiares afectados haya (36). También se ha verificado un aumento de riesgo de CM contralateral (CMC) (Tabla 22) (36).

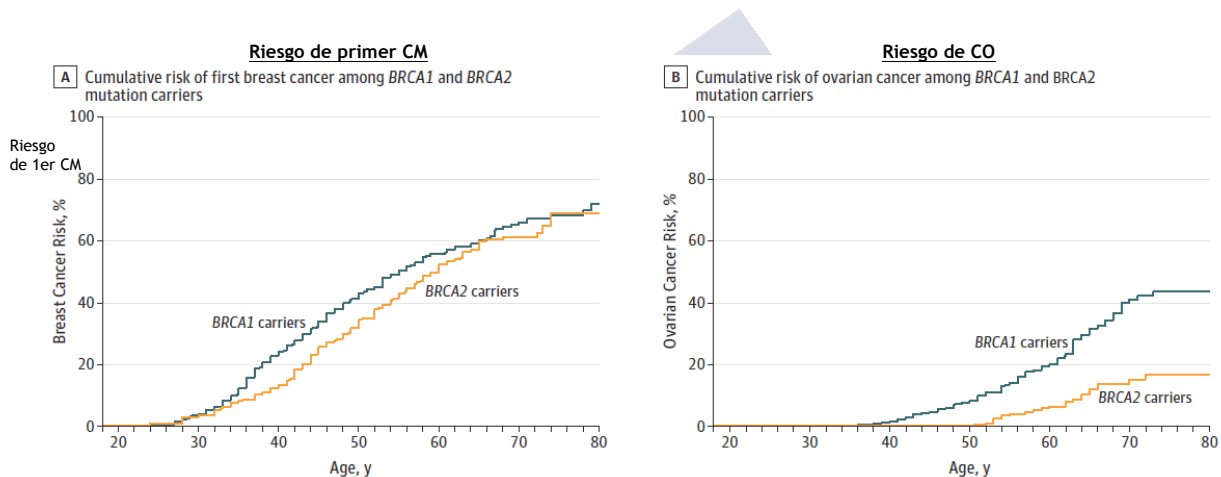


Figura 28. Riesgos acumulados estimados de CM y CO a los 80 años en portadoras *BRCA1/2*. Estimaciones de Kaplan-Meier. Riesgo acumulado de CM del 72% (para *BRCA1*) y del 69% (para *BRCA2*). El riesgo de CM presenta un pico máximo a los 35-40 años para *BRCA1* y 5-10 años después para las portadoras de *BRCA2*. Se describe un riesgo acumulado estimado de CO de un 44% (para *BRCA1*) y de un 17% (para *BRCA2*). El riesgo de CO empieza a incrementarse antes de los 40 años para *BRCA1* y a partir de los 50 años para *BRCA2*. Imagen modificada; Fuente: Kuchenbaecker KB et al. (JAMA 2017) (36)

El CM masculino afecta más frecuentemente a los portadores de *BRCA2* (riesgo acumulado del 12,5% a los 80 años) (37).

En cuanto al riesgo de recurrencia local después de una cirugía conservadora, la mayoría de estudios no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre portadores y no portadores de mutación *BRCA1/2* (38).

Se estima que las portadoras de mutación *BRCA* tienen un mayor riesgo de CMC, comparado con las no portadoras; y las portadoras de *BRCA1* mayor riesgo que las *BRCA2* (Tabla 20 y Figura 29).

Tabla 22. Tasas de incidencia y riesgo acumulado estimado de CMC

	Incidencia (1000 personas/año)	Riesgo acumulado (20 años)
BRCA1	23-28	40% (95% CI, 35-45%)
BRCA2	13-18	26% (95% CI, 20-33%)

Nota: Tasas de incidencia de CMC y estimación de Kaplan-Meier del riesgo acumulado de CMC a los 20 años del diagnóstico del primer CM. Tabla realizada a partir de Kuchenbaecker et al. (JAMA 2017) (36).

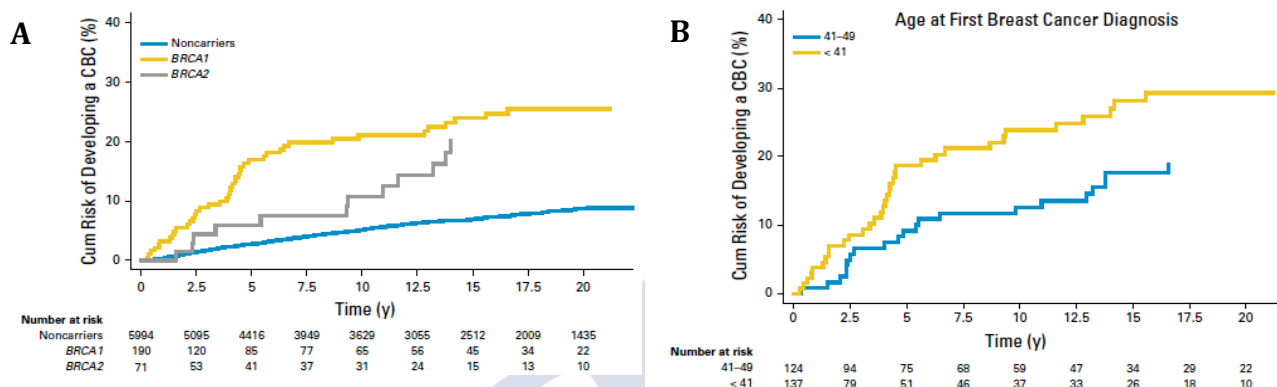


Figura 29. Incidencia acumulada BRCA1/2 A. Portadoras vs no portadoras B. Según edad diagnóstico A. Muestra el riesgo de CMC para portadoras de mutación BRCA1/2 en comparación con las no portadoras. B. El riesgo de CMC para portadoras de mutación BRCA1/2 estratificados según la edad al diagnóstico del primer CM. Cum Risk: riesgo acumulado. Imagen modificada; Fuente: Van der Broek et al. (J Clin Oncol 2016) (39).

Otros tumores asociados a los genes *BRCA1/2* son el cáncer pancreático y melanoma, para ambos sexos, y el CM y próstata en el varón (Tabla 23). Es moderado el riesgo de cáncer pancreático par ambos genes (RR 2-8); se estima que *BRCA1* confiere un riesgo 2-4 veces mayor, y *BRCA2* aporta un riesgo del 5-10% de desarrollarlo de por vida (40). La asociación con melanoma es controvertida por su inconsistencia, estudios estiman un aumento de riesgo para *BRCA2* (RR 2,5-2,7) (41). El cáncer prostático se asocia a mutaciones *BRCA1/2* en el 0,8-5%. Alrededor del 2% de los hombres con cáncer de próstata precoz son portadores de *BRCA2*.

Tabla 23. Riesgo (RR) de otros tumores en portadores de mutación BRCA1/2

	Páncreas	Próstata <65 años	Endometrio (seroso)	Vía biliar	Estómago	Melanoma
BRCA1	2,26	1,82	2,65			
BRCA2	3,51	7,33		4,97	2,59	2,58

Nota: Se muestran los RR de distintos cánceres para los portadores de mutación BRCA1/2 según estudios del Breast Cancer Linkage Consortium (42) (43).

Los datos sobre el riesgo de cáncer colorrectal en los portadores de *BRCA1/2* son inconsistentes. Un metaanálisis reciente concluyó que el riesgo de cáncer colorrectal aumenta en *BRCA1* (OR 1,49), pero no en *BRCA2* (44).

3.3.3.2. TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni)

El gen *TP53* (“guardián del genoma”) es un gen supresor de tumores. Su producto, la proteína p53 es esencial en el control del ciclo celular, retrasando su progresión o causando su apoptosis.

El síndrome de Li-Fraumeni, debido en el 70% de los casos a mutaciones germinales en el gen *TP53*, tiene una HAD y una alta penetrancia (85% a los 50 años). Las VP germinales en *TP53* son infrecuentes y causan el síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por tumores a corta edad (Tabla 24) y CM en mujeres jóvenes (riesgo de CM en mujeres menores de 45 años: 18-60 veces mayor al poblacional). El riesgo a los 70 años de CM es 54%, sarcoma 15%, cerebro 6% y osteosarcoma 5% (45).

El gen *TP53* se asocia al 1% de los casos de CMH. Los CM en el síndrome de Li-Fraumeni suelen presentarse avanzados, y en su mayoría son HER2 positivos.

Tabla 24. Tumores asociados al síndrome de Li-Fraumeni

Tumores típicos
<ul style="list-style-type: none">- Sarcoma de partes blandas- Osteosarcoma- Tumor cerebral- Cáncer adrenocortical- Cáncer de mama- Leucemia aguda
Otros tumores asociados
<ul style="list-style-type: none">- Melanoma- Estómago- Colon- Páncreas- Esófago- Tumores gonadales de células germinales

3.3.3.3. CDH1 (Cáncer gástrico difuso hereditario)

El gen *CDH1* genera la proteína E-cadherina, glicoproteína transmembrana del tejido epitelial responsable de la adhesión intercelular y de suprimir la invasión celular. La alteración de la E-cadherina aumenta la motilidad celular y la capacidad metastásica tumoral (Figura 30).

Las VP germinales de *CDH1* son responsables del Síndrome de Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (de HAD), en el que hay alto riesgo de cáncer gástrico difuso (40-67% en hombre, 63-83% en mujer) y alto riesgo de CM lobulillar (23-68%; con un riesgo acumulado a los 80 años del 42%) (46).

Se han detectado variantes de *CDH1* en mujeres con CM lobulillar sin antecedentes familiares de carcinoma gástrico; por lo que se recomienda su análisis ante un CM lobulillar (47).

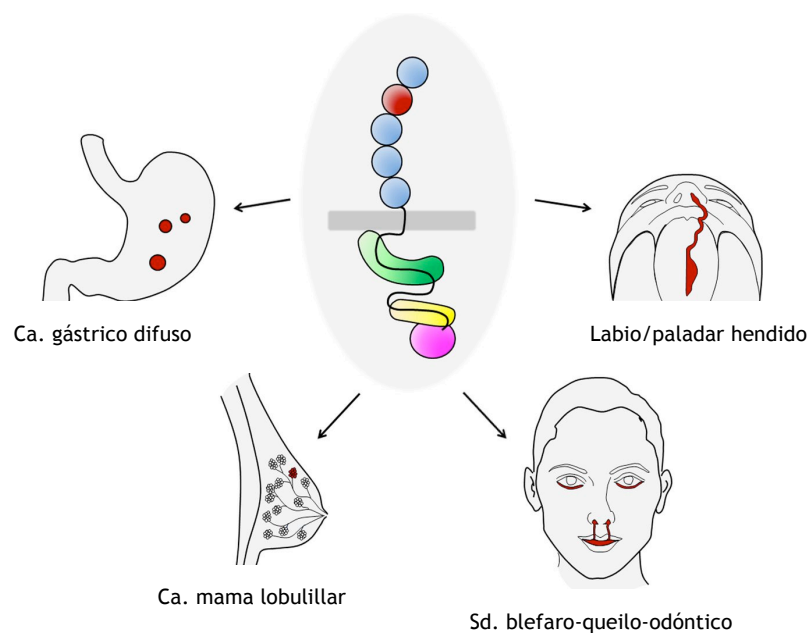


Figura 30. Efectos de la E-cadherina.

Las mutaciones germinales de *CDH1*, que inducen la pérdida de la expresión y función de E-cadherina, pueden provocar cáncer hereditario o malformaciones congénitas. El espectro clínico de los portadores de la mutación *CDH1* lo constituyen las enfermedades como el cáncer gástrico difuso y el CM lobulillar, así como el labio leporino/paladar hendido y el síndrome blefaroqueilodóntico. Imagen modificada de *Figueiredo J et al. (J Med Genet 2019) (48)*.

3.3.3.4. PTEN (Síndrome de Cowden)

El gen *PTEN* genera una proteína que regula la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa. Su pérdida de función causa una mayor proliferación celular y supervivencia.

Las VP en línea germinal de *PTEN* causan una variedad de síndromes raros con distintas presentaciones clínicas que se conocen conjuntamente como Síndrome de Tumores Hamartomas PTEN, caracterizado por hamartomas múltiples y alto riesgo de tumores (Figura 31, Tabla 25). Incluye principalmente el síndrome de Cowden (en adultos) y el Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (en niños).

El más conocido es el síndrome de Cowden, en el que aumentan los riesgos de CM, endometrio, tiroides, colon y renales, normalmente en edad adulta. Los riesgos de cánceres, descritos por el Consorcio Internacional para el Síndrome de Cowden, son: 85% de mama, 35% tiroides, 33% renal, 28% endometrio, 9% colorrectal y 6% melanoma (49). Es un síndrome raro (su prevalencia es de 1:200.000), tiene una HAD y una alta penetrancia (80%).

El síndrome de Cowden es responsable de <1% de los CM. Las portadoras tienen un riesgo de CM que llega al 50% y una edad menor al diagnóstico (36-46 años) (28). Tienen mayor riesgo de enfermedad multifocal y bilateral pero una histología similar al CM esporádico.

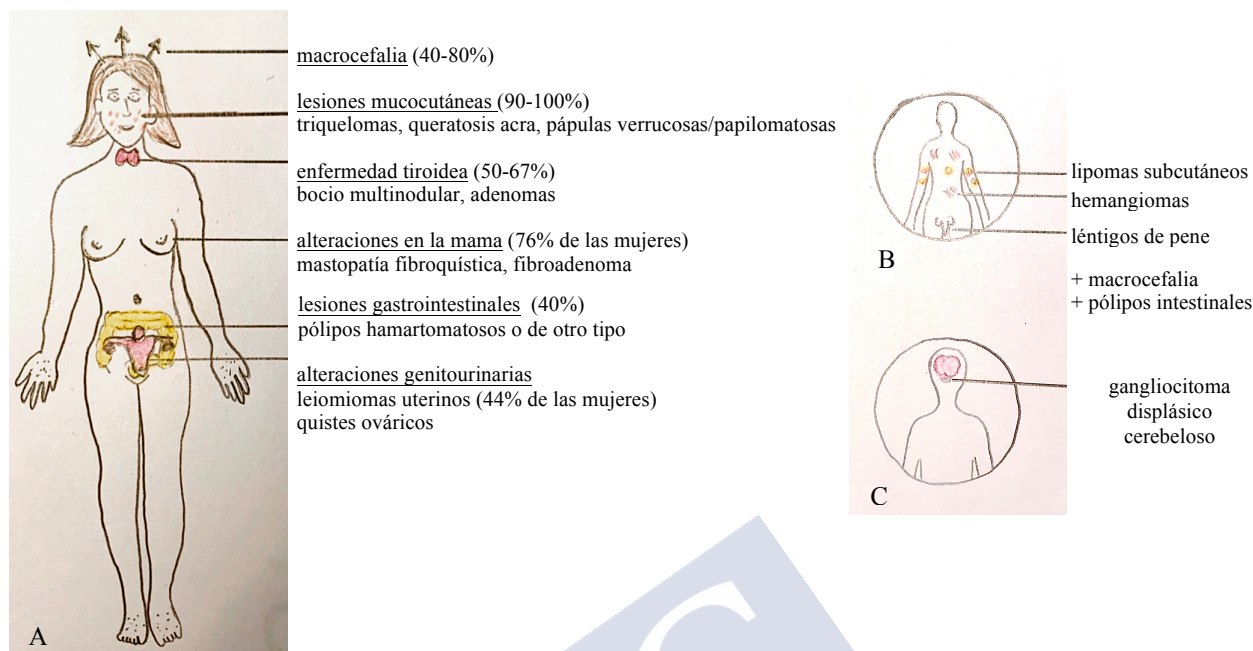


Figura 31. Espectro fenotípico del Síndrome de Tumores Hamartomas PTEN
A. Síndrome de Cowden. B. Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. C. Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto.

Tabla 25. Criterios de estudio y diagnóstico del Síndrome de Tumores Hamartomas PTEN (50)

Criterios mayores:
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de mama. • Cáncer de endometrio. • Cáncer de tiroides folicular. • Hamartomas gastrointestinales (≥ 3, incluyendo ganglioneuromas/excluyendo pólipos hiperplásicos). • Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto. • Macrocefalia (≥ 97: 58 cm para mujeres, 60 cm para hombres). • Pigmentación macular en glándula peneana. • Lesiones mucocutáneas múltiples: tricoleiomas (≥ 3, al menos una biopsiada), queratosis acral (≥ 3 palmoplantares o pápulas acrales), neuromas mucocutáneos (≥ 3), papilomatosis oral múltiple (≥ 3, en lengua/encías).
Criterios menores:
<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos del espectro autista. • Cáncer de colon. • Acantosis glucogénica de esófago (≥ 3). • Lipomas (≥ 3). • Retraso mental. • Cáncer renal. • Lipomatosis testicular. • Cáncer de tiroides papilar. • Patología tiroidea benigna (adenoma, bocio multinodular, tiroiditis). • Malformaciones vasculares.

Nota: Se considera indicativo de estudio si cumple ≥ 3 criterios mayores (siendo al menos uno de ellos macrocefalia, o Enfermedad de Lhermitte-Duclos, o hamartomas gastrointestinales), o bien 2 criterios mayores + 3 menores.

3.3.3.5. SKT11 (Síndrome de Peutz-Jeghers)

El gen *SKT11* codifica una serina-treonina quinasa que regula la polaridad celular y actúa como supresor tumoral. Las VP germinales causan el síndrome de Peutz-Jeghers (de HAD), caracterizado por múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales, pigmentaciones mucocutáneas y alto riesgo de desarrollar cáncer (Figura 32). Riesgo de cáncer descritos: 32-54% mama, 39% colon, 29% estómago, 13% intestino delgado, 11-36% páncreas, 21% ovario, 10% cérvix, 9% útero, 9% testículo y 7-17% pulmón. Son característicos tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares, los mucinosos de ovario y de trompas de Falopio en mujeres, y los tumores testiculares de células de Sertoli en hombres. El CM suele tener una histología similar al CM esporádico.

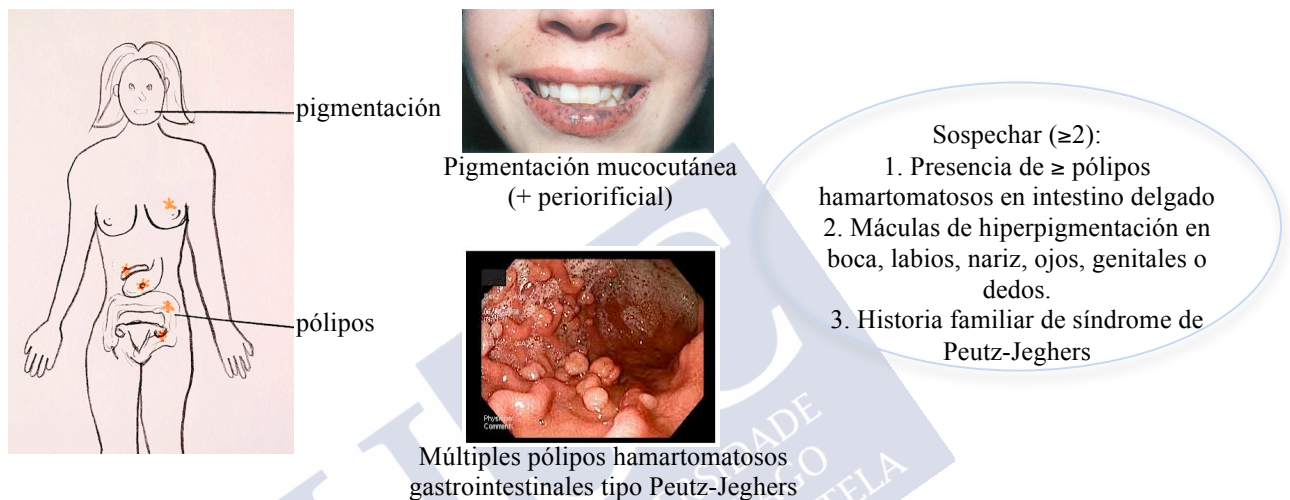


Figura 32. Síndrome de Peutz-Jeghers.

Características (señaladas y en fotos) y aumento del riesgo de cáncer (localizaciones *): mama, páncreas, estómago, intestino delgado, colorrectal y ovario).

3.3.4. Genes de susceptibilidad con penetrancia moderada

3.3.4.1. PALB2

El gen *PALB2* (*Partner and localizer of BRCA2*) codifica una proteína que interactúa con *BRCA2*. La interacción *BRCA2*-*PALB2* es crucial en la actividad de supresión tumoral.

Se considera un gen de moderado-alto riesgo de CM (51): las mujeres portadoras de una VP monoalélica tienen un riesgo de CM a los 70 años que va del 33% (sin antecedentes familiares de CM) al 58% (cuando tienen dos o más familiares) (52). Están presentes en el 1% de los CM y el 1% de los CM TN. Parecen asociarse con un mayor riesgo de cáncer de páncreas, pero no está claro el riesgo absoluto (53). Además, aunque no están confirmado, también pueden asociarse a un mayor riesgo de CM masculino, cáncer de próstata, meduloblastoma y CO.

Las VP bialélicas en el gen *PALB2* causan AF, por eso *PALB2* también se conoce como *FANC*. Es una enfermedad rara (1/100.000 nacimientos) de penetrancia incompleta; caracterizada por pancitopenia progresiva con insuficiencia de médula ósea, malformaciones congénitas variables y predisposición a desarrollar tumores sólidos y hematológicos.

3.3.4.2. CHEK2

El gen *CHEK2* codifica la proteína CHEK2 (*cell cycle checkpoint kinase 2*) que regula los puntos de control del ciclo celular y la apoptosis en respuesta al daño del ADN.

El RR estimado de CM para las portadoras de una mutación *CHEK2* es de 2-3, con un riesgo acumulado estimado de por vida de 28-37% (51) (54). La VP más estudiada es la variante truncada 1100delC, que causa una duplicación del riesgo. En el norte de Europa esta VP tiene una frecuencia del 1% de la población sana y del 5% en familias con CM (55). Al ser una variante común representa el 1% de todos los CM y 9% de los CM masculinos. Además, se demostró la asociación de 1100delC con otros tipos de cáncer (estómago, riñón, sarcoma y próstata). Otra VP, variante missense I127T está asociada con un riesgo moderado de CM y otros cánceres (riñón y colorrectal). No hay evidencia de mayor riesgo de CO.

3.3.4.3. ATM

El gen *ATM* (de *ataxia telangiectasia mutated*) codifica la proteína ATM, esencial para iniciar la respuesta frente al daño del ADN (inducido por radiación, QT, estrés oxidativo o eventos fisiológico).

Los portadores en homocigosis de mutaciones *ATM* padecen ataxia telangiectasia, síndrome multisistémico de HAR que afecta a la piel, sistema nervioso y sistema inmunológico (Figura 33). Aumenta principalmente el riesgo de linfomas, leucemias y otros tipos de cáncer, como el CM.

Los portadores en heterocigosis tienen una frecuencia estimada del 0,5-1% de la población y son responsables del 3–8% de todos los CM (56). Tienen un riesgo de CM del 30% a los 70 años de edad y un RR de 2-4; además de aumentar el riesgo de cáncer de páncreas, estómago, vejiga, ovario y leucemia linfocítica crónica. La VP missense c.7271T>G, aumenta el RR a 13,9.

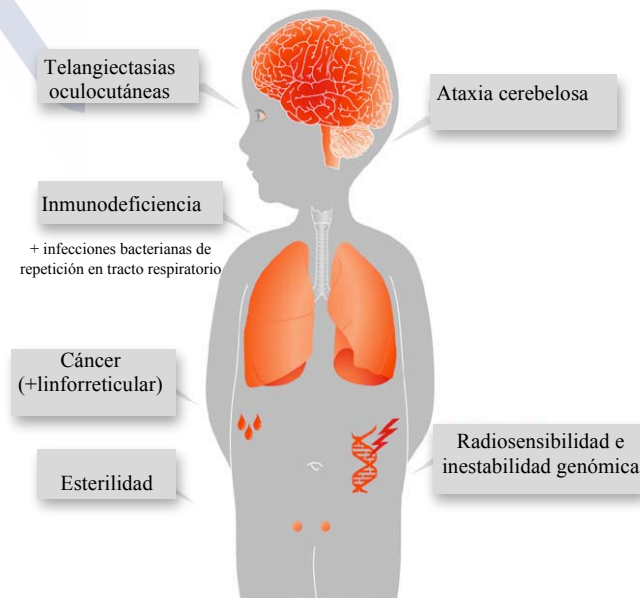


Figura 33. Ataxia-telangiectasia.

Reproducción bajo licencia Creative-Common. (Imagen modificada; <https://www.embopress.org/>)

3.3.4.4. Parálogos RAD51

Los genes parálogos de la familia *RAD51* (al que pertenecen *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* y *XRCC3*) están involucrados en la reparación del ADN en la vía AF-BRCA.

Las mutaciones *RAD51C* y *RAD51D* son raras y confieren un mayor riesgo de CO, mientras que la asociación con el CM es menos clara (57). Estudios que analizan otros parálogos de *RAD51* (*RAD51B*, *XRCC2* y *XRCC3*) sugieren un aumento potencial del riesgo de CM (58). Sin embargo, dada la baja frecuencia de los parálogos *RAD51* serían necesarios más estudios para estimar el riesgo.

3.3.4.5. BRIP1

El gen *BRIP1* genera la proteína BRIP1 (*BRCA1-interacting protein 1*, por su interacción con BRCA1), también conocida con FANCD1 de la AF, está implicada en la replicación y reparación del ADN.

Las VP en *BRIP1* se asociaron a un riesgo ligeramente mayor de CM; pero estudios posteriores no revelaron esta asociación: un estudio reciente no encontró relación entre *BRIP1* y CM familiar sin coexistencia de CO (59). Sí que parece ser un gen de moderado/alto riesgo para CO seroso de inicio tardío (riesgo acumulado estimado a los 80 años de 5,8%, con un promedio de edad al diagnóstico de 61 años)

3.3.4.6. BARD1

La proteína BARD1 (*BRCA1-associated RING domain protein 1*), generada por el gen *BARD1*, es esencial para la estabilidad de *BRCA1* y su reubicación en sitios dañados del ADN restaurando la estabilidad genética. Se han descrito VP germinales en *BARD1* asociadas a CM y CO, aunque no se ha demostrado un aumento claro del riesgo (60).

3.3.4.7. FANCM

FANCM es fundamental en el proceso de replicación de ADN. Las VP monoalélicas de *FANCM* están asociadas con susceptibilidad al CM (sobre todo casos de CM familiares y TN). La VP c.5791C>T se confirmó como de riesgo para CM (OR=3,95) (61). Se han descrito portadoras en homocigosis de mutación *FANCM* sin características clínicas de AF, indicando que *FANCM* no es un gen de AF pero sí de predisposición a CM.

3.3.5. Otros genes de posible susceptibilidad

3.3.5.1. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM (síndrome de Lynch)

Denominados genes *MMR* porque codifican proteínas del sistema de reparación de malapareamientos surgidos durante la replicación del ADN (mismatch repair, MMR). Las VP germinales en estos genes causan el síndrome de Lynch; caracterizado por riesgo aumentado de cáncer colorrectal, endometrio, estómago y ovario, a edades tempranas. Existen datos discrepantes acerca de estos genes y su predisposición al CM. No hay evidencia actual para recomendar cribado mamario en mujeres con síndrome de Lynch.

3.3.5.2. MRE11, RAD50, NBS1

El complejo *MRN* (formado por las proteínas MRE11, RAD50 y NBS1) participa en la detección y reparación de lesiones del ADN y en el control del ciclo celular y además interactúa con *BRCA1*. Un estudio confirmó que VP missense y truncantes de los genes *MRN*, considerados conjuntamente, confieren un riesgo intermedio de CM (OR = 2,88) (62).

Las mutaciones en *NBS1* causan el síndrome de Nijmegen, caracterizado por microcefalia, retraso del crecimiento, inmunodeficiencia, inestabilidad cromosómica y predisposición al cáncer. En poblaciones eslavas es frecuente la mutación c.657del5 (3,75% del CM familiar, aumenta x3 el riesgo de CM).

3.3.5.3. NF1 (Neurofibromatosis tipo 1)

El gen *NF1* actúa como supresor tumoral. Codifica la neurofibrina, implicada en la inactivación del protooncogén Ras. Las VP en *NF1* dan lugar a neurofibromatosis 1, un síndrome de HAD (de penetrancia completa y expresividad variable) caracterizado por máculas café con leche, pecas axilares y/o inguinales, neurofibromas periféricos, gliomas de la vía óptica, gliomas de tejidos blandos y sarcomas. Se ha observado un mayor riesgo de CM en mujeres con VP en *NF1*, particularmente en las más jóvenes (63, 64).

3.3.6. Alelos de predisposición de baja penetrancia

Durante la última década, el análisis de variantes de frecuencia poblacional alta mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS) ha identificado 182 loci de susceptibilidad al CM y 35 de CO, que suponen hasta un 18% y un 6% del riesgo poblacional respectivamente (65). Individualmente, las variantes tienen efectos pequeños pero el efecto combinado (estimado mediante PRS -polygenic risk score-) ha demostrado mejorar las estimaciones de riesgo de CM en mujeres de la población general. Los PRS también se han diseñado para personalizar el riesgo de CM en mujeres con VP en *BRCA1*, *BRCA2* y *CHEK2*. Así el aumento o disminución de la estimación de riesgo en portadoras vs. portadora promedio puede conducir a cambios en las decisiones clínicas.

3.3.7. Características patológicas y moleculares de los tumores

3.3.7.1. Tumores asociados a *BRCA*

Los tumores asociados a *BRCA1/2* presentan diferencias comparados con los casos esporádicos (Tabla 26).

3.3.7.2. Tumores asociados a genes no *BRCA* (*BRCAX*)

a) Patología del cáncer de mama

La mayoría de estudios no observan diferencias claras entre los CM *BRCAX* y los esporádicos; salvo excepciones: portadoras de *CDH1* (subtipo lobulillar: 50% en portadoras vs 22% en población general), TP53 (grado histológico 3: 81% en portadoras vs 50% población general), *PTEN* (suelen ser carcinomas ductales aunque también son frecuentes los tumores apocrinos, además de patologías benignas), *CHEK2* y *ATM* (fenotipo luminal).

b) Patología del cáncer de ovario

El subtipo patológico más frecuente asociado con los genes *BRIP1* y *RAD51C/D* es el serosopapilar de alto grado, de presentación habitual a edad >50 años y estadios avanzados; a

diferencia de los tumores asociados a los genes *MMR*, de predominio endometroide (53%), estadios precoces (85% estadios I/II) y con buen pronóstico (80% vivas a los 5 años) (60, 66).

Tabla 26. Resumen de las características clínico-patológicas según el estatus *BRCA1/2*.

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Cáncer de mama	70-80% riesgo acumulado	50-60% riesgo acumulado
Expresión RE	80-90% negativo	60-65% positivo
Expresión RP	Predominantemente negativo	Positivo en la mayoría de casos
Amplificación HER2	Normalmente ausente	± 15% tienen amplificación
Mutación p53	Frecuente	Generalmente negativa
Inicio precoz	Altamente prevalente, entre os 30 y 50 años de edad	Menos prevalente, entre 40 y 70 años de edad
Histología CM	Mayoría ductales infiltrantes (74%) CM lobulares: poco probable CM medulares: 13%	Mayoría ductales infiltrantes (76%) CM lobulares: tan frecuentes como el CM esporádico (± 15%)
Alto grado	Probable	Común
Citoqueratinas basales	Frecuentes	Poco común
Citoqueratinas lumbales	No	Muy frecuentes
Subtipo molecular	Basal-like (~ 80% TN)	Luminal B (solo 16% TN)
Cáncer de ovario	50% riesgo acumulado Tipo: Seroso alto grado*	30% riesgo acumulado Tipo: Seroso alto grado*
Cáncer de próstata	Mutaciones fundadoras Ashkenazi tienen un riesgo mayor	20 veces mayor el riesgo (<1% de los portadores <i>BRCA2</i>)
Cáncer de páncreas	Evidencia anecdótica, pocos casos	10 veces mayor el riesgo (<1% de los portadores <i>BRCA2</i>)

* 75-100% de los CO en portadoras *BRCA1/2* son carcinomas serosos de alto grado (se han descrito también carcinomas endometrioides y de células claras). Suelen presentar alto grado, menor diferenciación, índice mitótico alto, atipia nuclear e infiltración linfocítica.

3.3.8. Diagnóstico clínico

Los criterios de selección para el estudio genético de los genes *BRCA1/2* adoptados por los distintos grupos de trabajo se basan en un probabilidad de detectar mutación >10% (Tabla 27). En los últimos 4 años se han publicado al menos 9 guías europeas, ya que estos criterios deben ser revisados periódicamente en función de la última evidencia.

La aplicación de estos criterios de selección se basa en la probabilidad de encontrar mutaciones *BRCA1/2*, por lo que la sensibilidad para encontrar mutaciones en otros genes de moderado-alto grado es limitada. No se han fijado factores predictivos para la detección de mutaciones en genes *BRCAX*. Estos genes tienen una prevalencia aproximada de un 4%, a pesar de criterios de inclusión e historia familiar.

Tabla 27. Criterios de selección de estudio genético (67)

Independientemente de la historia familiar:
Mujer con CM y CO (metacrónico o sincrónico) CM ≤ 40 años CM Bilateral (el primer CM ≤ 50 años) CM TN ≤ 60 años CM masculino CO epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa o peritoneal primario) Ascendencia con mutaciones fundadoras Mutación <i>BRCA</i> somática detectada en cualquier tumor (frecuencia de alelos > 30%, si se conoce) Pacientes con CM metastásico HER2 negativo elegibles para terapia con inhibidores de PARP*
Dos o más familiares de primer grado con alguna combinación de las siguientes características de alto riesgo:
CM Bilateral + otro CM < 60 años Dos casos de CM < 50 años CM + CO CM < 50 años + Cáncer de próstata/páncreas < 60 años
3 o más familiares directos con CM y/o CO y/o cáncer de próstata o páncreas:
≥ 3: CM (al menos uno en premenopausia) ± CO ± Cáncer de próstata (Gleason alto ≥7)/ próstata

* PARP: poli ADP-ribosa polimerasa

Fuente: González-Santiago S et al. (Clin Transl Oncol 2020)

3.3.8.1. CM triple negativo y genes *BRCA1/2* y *BRCAX*

El CM TN asociado a una historia familiar de CM/CO y/o una edad joven al diagnóstico (< 40 años) supone una alta probabilidad de mutación en *BRCA1* (tasa detección del 36 y 48% respectivamente) (68).

La prevalencia de mutaciones en genes *BRCAX* es 3-4%, asociándose con más frecuencia a determinados genes (alto riesgo: *BARD1*, *PALB2*, *RAD51*; riesgo moderado: *BRIP1*, *RAD51C*, *TP53*) (69).

3.3.8.2. CO y mutación en genes *BRCA1/2* y genes *BRCAX*

Debe ofrecerse estudio genético a toda mujer con CO/trompa/peritoneo epitelial no mucinoso de alto grado, independientemente de la edad al diagnóstico y de su historia familiar, ya que la probabilidad de encontrar mutación *BRCA1/2* es sobre el 20% (70). Respecto a los genes *BRCAX*, un estudio que analiza pacientes con CO detecta además de mutaciones en *BRCA1* (15,5%) y *BRCA2* (5,5%), mutaciones en *RAD51C* (2,5%) y *PALB2* (1,1%). Los factores predictivos de mutación son la edad < 60 años (33,2% vs. 18,9), la historia familiar (36% vs. 17%) y la histología de seroso de alto grado (29% vs. 14,8%) (71).

3.3.8.3. CM en varón y mutación *BRCA1/2* y *BRCAX*

Un estudio reciente detecta mutaciones en el 18,1% de los varones con CM y los genes mutados con mayor frecuencia fueron *BRCA2* (11%) y *CHEK2* (4,1%); con unas OR de 13,9 y 3,8 respectivamente (72).

3.3.9. Pronóstico de las neoplasias en portadores de mutación

3.3.9.1. Pronóstico del CM

Un estudio prospectivo reciente afirma que la supervivencia de las mujeres < 40 años diagnosticadas de CM en las portadoras de *BRCA1/2* es similar a las de CM esporádico (73). Un

meta-análisis del 2016 informa que las mutaciones *BRCA1* se asocian a peor supervivencia global y las *BRCA2* a peor supervivencia específica por CM aunque sin impacto significativo en supervivencia global (74).

3.3.9.2. Pronóstico del CO

Diversos estudios declaran mejor pronóstico del CO en portadoras *BRCA1/2* que en el esporádico; y mejor para el gen *BRCA2* (75). Los asociados a *BRCA2* se asocian con mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, así como mayor quimiosensibilidad.

3.3.9.3. Pronóstico del cáncer de próstata

Si comparamos los casos *BRCA1/2* y los no portadores, los portadores *BRCA2* asocian una mayor agresividad y menor supervivencia (global y libre de enfermedad).

3.3.10. Estrategias reductoras de riesgo: prevención primaria en *BRCA1/2*

3.3.10.1. Mastectomía bilateral profiláctica (MBP)

La MBP reduce el riesgo de CM en un 90-95%, aunque no se ha observado un beneficio claro en la supervivencia global (76). Un estudio prospectivo reciente afirma que mientras la MBP supone una menor mortalidad para las portadoras *BRCA1*, para las *BRCA2* la MBP se asemeja al seguimiento (77).

Se descubre enfermedad oculta maligna en un 0,8-5% de las MBP, por lo que se recomienda una resonancia magnética (RM) previa y posteriormente un estudio histológico profundo de la pieza quirúrgica.

Existen técnicas quirúrgicas para discutir con la paciente. La más empleada en nuestro medio es la mastectomía con conservación del complejo areola-pezón (CAP), considerada como una técnica oncológicamente segura (78).

Debido las estimaciones de riesgo anual próximas al 1% para los genes *BRCAX* de moderado riesgo, la MBP en portadoras de estos genes es controvertida y no hay datos específicos sobre su beneficio. Puede justificarse tras considerar la historia familiar o con la valoración del score poligénico (PSR).

3.3.10.2. Salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica (SOBP)

Las teorías de la carcinogénesis señalan que los CO derivan del epitelio de la trompa y afectan secundariamente al ovario. Además está documentado el mayor riesgo de cáncer de trompa en mujeres *BRCA* positivas. Por este motivo la SOBP es la cirugía de elección en mujeres portadoras de la mutación que hayan finalizado su deseo genésico. Se recomienda a partir de los 35-40 años para las *BRCA1* y a partir de los 40-45 años para las *BRCA2*; aunque siempre se deberá considerar la edad de la afectada más joven de la familia. La SOBP ha demostrado disminuir el riesgo de CO, trompa y peritoneal primario un 80% en portadoras de *BRCA1/2* (79, 80).

En cuanto a la reducción del riesgo de CM asociado a la SOBP, los datos actuales son controvertidos: varios estudios muestran una reducción de riesgo del 51% (80) pero otros no validan el efecto protector (81).

El riesgo de encontrar un CO o un cáncer tubárico oculto en la pieza de la SOBP es de 2,5-4,4%, aunque algunos estudios sugieren que el riesgo llega hasta el 17%. Por este motivo es

importante un minucioso y protocolizado estudio histológico de la pieza según el protocolo SEE-FIM (82), que consiste en la inclusión seriada de la totalidad de los ovarios y trompas de Falopio en secciones de 2-3 mm.

Para los genes *BRCAX*, diversos estudios demuestran que portadoras de *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D* poseen un riesgo moderado de CO, por lo que se recomienda la SOBP; aunque no hay evidencia en cuanto a qué edad (las guías recomiendan su consideración en la peri/menopausia: 45-50 años). El riesgo acumulado de CO para las portadoras del síndrome de Lynch es del 60%, por lo tanto también se recomienda la SOBP en estas. Para los genes *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* o *NBN* (controvertidos en su relación con el CO) se recomienda considerar la SOBP en función a la historia familiar.

3.3.11. Estrategias reductoras de riesgo: prevención secundaria

3.3.11.1. Cribado mamario en portadoras *BRCA1/2*

La mamografía y RM combinadas tienen una sensibilidad del 90,9% para *BRCA2*, mientras solo del 60% para *BRCA1* debido a la alta tasa de CM de intervalo en éstas. La mayoría de guías recomiendan iniciar el cribado con RM anual, a partir de los 25-30 años y mamografía anual, a partir de los 30-35 años; ajustado a la edad más joven de diagnóstico en la familia. En general, el límite de edad se consideran los 70 años para la RM y los 75 años para la mamografía (Tabla 28).

Tabla 28. Opciones de seguimiento en pacientes de alto riesgo *BRCA1/2*

	Edad	Nivel de evidencia y recomendación
Mujeres		
Autoexploración mamaria	Inicio a los 18 años	IIA
Examen clínico cada 6-12 meses	Inicio a los 25 años	IIA
RM anual	25-30 a 70 años	IIA
Mamografía anual	30-35 a 75 años	IIA
Ecografía transvaginal + Ca125 cada 6-12 meses	Inicio a los 30 años	IIIC
Hombres		
Autoexploración mamaria	Inicio a los 35 años	IIIC
Examen clínico anual	Inicio a los 35 años	IIIC
Mamografía basal	40 años (individualizado)	IIIC
Cribado prostático anual	Inicio a los 40 años	IIB
Hombres y mujeres		
Pancreático y melanoma	Cribado individualizado según historia familiar	IIIC
Cribado colorrectal (especialmente en <i>BRCA1</i>)	Inicio a los 40 años o antes si antecedentes familiares	IIIC

3.3.11.2. Cribado ginecológico en portadoras *BRCA1/2*

La mayoría de guías recomiendan cribado del CO con ecografía transvaginal y Ca125 cada 6-12 meses a partir de los 30 años. Sin embargo, tiene limitada sensibilidad y especificidad y no ha demostrado disminuir la mortalidad pues es poco eficaz en el diagnóstico de estadios iniciales. De hecho, las últimas guías de práctica clínica francesas (2017) ya no recomiendan realizar el cribado con ecografía ni Ca125.

3.3.11.3. Cribado mamario en genes *BRCA1/2*

Para los *BRCA1/2* de riesgo alto, cribado similar a los *BRCA1/2* (Tabla 29):

- *TP53*: RM anual desde los 25 años y mamografías anuales desde los 30 años.
- *PTEN*: RM y mamografía anual desde los 25 años.
- *CDH1*: RM y mamografía anual desde los 30 años.
- *SKT11*: RM anual desde los 25 años y mamografía anual desde los 30 años.

No hay tanta evidencia para los genes de riesgo moderado. El riesgo acumulado para portadores de mutación en *ATM*, *CHEK2* y *PALB2* se aproxima o excede el 30% y justifica la recomendación de mamografía y RM de inicio a los 30 años en *PALB2* y a partir de los 40 años en *ATM* y *CHEK2* (excepto para la VP 7271T>G de *ATM*: inicio a los 25 años) (Tabla 29). Para otros genes, la recomendación depende del riesgo estimado a partir de su historia familiar.

3.3.11.4. Cribado de otras neoplasias (Tablas 28 y 29)

- *BRCA1/2*: cribado prostático anual a partir de los 40 años.
- *BRCA2*: cribado dermatológico y examen oftalmológico (riesgo de melanoma cutáneo y ocular). Valorar cribado pancreático con ecografía y RM si antecedentes familiares desde los 50 años o 10 años antes del diagnóstico más joven (aunque no hay evidencia sobre su eficacia).
- *ATM* y *PALB2*: asociados a un mayor riesgo de cáncer de páncreas aunque no hay datos sobre la utilidad de su cribado.
- Mutaciones truncantes en *CHEK2*: colonoscopia a partir de los 40 años.
- *TP53*: colonoscopia cada 5 años desde los 25 años (o 5 años antes del caso más joven) + examen neurológico y dermatológico anual. Considerar RM (cuerpo entero) anual y hemograma semestral.
- *CDH1*: gastroscopia cada 6-12 meses desde los 30 años (o 5 años antes del caso más joven), hasta la realización de gastrectomía profiláctica.
- *PTEN*: cribado de endometrio (ecografía y aspirado endometrial anual a partir de los 30-35 años), tiroides (ecografía anual desde los 18 años), colon (colonoscopia cada 5 años -o más frecuente según número y tipo de pólipos- desde los 35 años, o 5 años antes del caso más joven), riñón (ecografía desde los 40 años, cada 1-2 años).
- *SKT11*: cribado de colon (colonoscopia basal a los 8 años; si hay pólipos repetir cada 3 años; y si no hay, iniciar cribado a los 18 años y realizar cada 2-3 años; desde los 50 años cada 1-2 años), estómago (gastroduodenoscopia basal a los 8 años, si hay pólipos cada 3 años; si no hay pólipos iniciar cribado a los 18 años y hacer cada 2-3 años; a partir de los 50 años cada 1-2 años), intestino delgado (cápsula endoscópica a los 8 años, si hay pólipos realizar cada 3 años; si no hay, iniciar cribado a los 18 años), páncreas (RM o ecografía endoscópica cada 1-2 años

desde los 30-35 años), ovarios y útero (ecografía anual desde los 18-20 años), testículos (examen testicular y ecografía si anormalidad, anual desde los 10 años).

Tabla 29. Recomendaciones seguimiento genes BRCA1 asociados a riesgo alto/moderado de CM/CO
Tabla modificada del libro de *Cáncer Hereditario SEOM 2019* (31)

Gen	RR/OR de CM	Cribado	MBP	SOBP	Colonoscopia	Otras
ATM	RR 2-3	Mx + RM/ 40 a	Considerar según Hª fam	En estudio (RR CO >2?)	Considerar según Hª fam	Páncreas (ensayo clínico)
CHECK2 truncating	RR 2-3	Mx + RM/ 40 a	Considerar según Hª fam	No evidencia	Valorar 40 a	Colon
PALB2	RR 5,3	Mx + RM/ 30 a	Considerar según Hª fam	Evidencia insuficiente Considerar según Hª fam	Considerar según Hª fam	Evidencia insuficiente
NBN 675del5	RR 2-3	Mx +/- RM/ 40 a	Evidencia insuficiente	No evidencia	Considerar según Hª fam	Evidencia insuficiente
NF1	RR 2-3 No mayor riesgo a partir de los 50 a	Mx/ 30 a RM/ 30-50 a	Evidencia insuficiente	No evidencia	Considerar según Hª fam	Tumores malignos nervio periférico, GIST
BARD1	OR 2,16	Considerar según Hª fam	-	-	Considerar según Hª fam	-
RAD51D	Evidencia insuficiente	Considerar según Hª fam	-	RR CO 5,8 SOBP 45-50 a	Considerar según Hª fam	-
BRIP1	OR 1,63	Considerar según Hª fam	-	SOBP 45-50 a	Considerar según Hª fam	-
CDH1	RR 5	Mx + RM/ 30 a	Considerar según Hª fam	No evidencia	40 a/ 3-5 a	Ca gástrico difuso
PTEN	RR >5	Mx + RM/ 25 a	Sí	No evidencia	35 a	Endometrio, tiroides
TP53	RR>10	RM 25 a Mx 30 a	Sí	No evidencia	25 a/ 2-5 a	Múltiples localizaciones (SNC, sarcomas, leucemia, GSR)
STK11	RR >5	Mx + RM/ 25 a?	Evidencia insuficiente	Riesgo CO No-epitelial	Adolescencia (8 a)/ 2-3 a	Páncreas, colon, CO cordones sexuales
MLH1	18% riesgo a 70 a	Cribado poblacional/ Hª fam	No	Sí	Cribado Sd Lynch	Sd Lynch

Notas: RR (riesgo relativo), OR (Odds Ratio), MBP (mastectomía bilateral profiláctica), SOBP (salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica); a (años), Mx (mamografía), RM (resonancia magnética), Hª fam (historia familiar), CO (cáncer de ovario), GIST (tumores del estroma gastrointestinal), SNC (sistema nervioso central), GSR (glándulas suprarrenales).

3.3.12. Asesoramiento reproductivo

Una estrategia de reducción de riesgo que se debe considerar en los síndromes hereditarios con alta penetrancia o consecuencias potencialmente graves, es la opción de la planificación de la descendencia mediante fecundación in vitro (FIV) con la preservación de la fertilidad (vitricación de oocitos) y el diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Nuestra Ley de Reproducción Humana Asistida 14/2006 incorpora en su artículo 12 que las enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz, y no susceptibles de tratamiento curativo postnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, podrían beneficiarse de este abordaje.

Los avances en reproducción asistida y genética clínica han permitido el desarrollo de técnicas preventivas con el uso de DGP. Estos avances todavía tienen mucho por mejorar. Varias enfermedades muy prevalentes, como los síndromes de CMOH asociados a mutaciones *BRCA1/2*, aún deben ser aprobadas y aceptadas por la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA).

3.3.12.1. Diagnóstico genético preimplantacional (DGP)

El DGP es la técnica que permite el estudio genético de los embriones antes de ser transferidos al útero, evitando la transmisión de enfermedades genéticas a la descendencia. Requiere la combinación de técnicas de reproducción asistida (FIV) y de biología molecular.

No se puede hacer DGP con todas las enfermedades, aunque esté identificada la mutación. Nuestra Ley de Reproducción Humana Asistida 14/2006 sobre el DGP, expone en el artículo 12 lo siguiente:

1. Los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de DGP para:

a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos para su transferencia.

b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión. La aplicación de las técnicas de DGP en estos casos deberá comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la CNRA.

2. La aplicación de técnicas de DGP para cualquiera otra finalidad no comprendida en el apartado anterior, o cuando se pretendan practicar en combinación con la determinación de los antígenos de histocompatibilidad de los preembriones in vitro con fines terapéuticos para terceros, requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la CNRHA, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.

Así por ejemplo, en el caso que nos atañe del CMH, lo que se hereda es un riesgo de desarrollar cáncer; por lo que tenemos que pedir la autorización a la CNRHA.

La CNRHA se reúne cada 6 meses. Una vez tengamos el dictamen favorable podemos iniciar el procedimiento de reproducción asistida.

El procedimiento de reproducción asistida consta de los siguientes pasos:

1. Estimulación ovárica (10-14 días) para promover el desarrollo, hasta la madurez completa de varios folículos en el mismo ciclo menstrual provocando una ovulación múltiple.
2. Punción-aspiración ovocitaria: extracción de ovocitos por aspiración transvaginal ecoguiada.
3. FIV: ICSI y cultivo embrionario. Los óvulos se fecundan mediante microinyección intracitoplasmática (ICSI: *intracytoplasmic sperm injection*). Una vez fecundados, éstos son cultivados en medios óptimos para facilitar la evolución del embrión y su división celular.
4. Biopsia embrionaria: actualmente se realiza en la etapa de blastocisto. Esto permite disminuir la cantidad de material extraído del embrión y además es material extraembrionario; asimismo se extrae más cantidad de ADN que permite estudio de aneuploidías y de enfermedades monogénicas; pero implica diferir la transferencia embrionaria (vitrificación de embriones).
5. Análisis genético: mediante PCR se analiza la mutación de la enfermedad monogénica (en nuestro caso, por ejemplo *BRCA*) y mediante NGS se lleva a cabo el análisis de aneuploidías.
6. Vitricación: criopreservación de los embriones analizados hasta obtener el resultado.
7. Transferencia embrionaria: se puede realizar en el mes siguiente aprovechando el ciclo menstrual de la paciente o tras la preparación del endometrio con estrógenos.

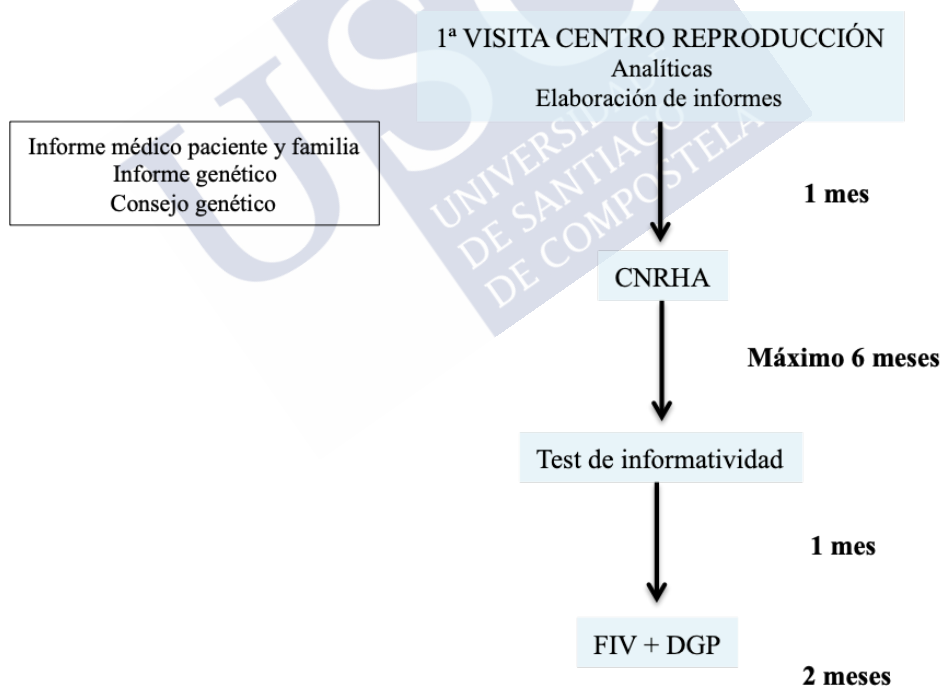


Figura 34. Esquema del procedimiento de FIV+DGP con tiempos estimados

3.3.12.2. Vitricación de ovocitos

Es una técnica de criopreservación de la fertilidad que permite postponer la capacidad reproductiva de la mujer.

Podríamos decir que existen dos tipos de indicaciones:

- Médica (causas oncológicas y no oncológicas)
- “Social” (relacionada con la pérdida de fertilidad asociada a la edad)

Las pacientes con cualquier indicación iatrogénica o patológica que comprometa de forma importante la función ovárica deben considerarse candidatas para la preservación de la fertilidad.

En la indicación médica se encuadran las siguientes indicaciones:

- Mujeres con cáncer que reciben QT y/o RT.
- Mujeres con otras patologías que reciben tratamiento gonadotóxico.
- Mujeres con patología ginecológica susceptible de causar disminución de la reserva ovárica (endometriosis, quistes ováricos...).
- Mujeres con riesgo de fallo ovárico precoz: historia familiar de fallo ovárico precoz, enfermedades autoinmunes, portadora de premutación X frágil, aneuploidías cromosoma X, portadoras de *BRCA* (u otros genes que puedan precisar de la realización de una SOBP), etc.



4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Esta investigación consiste en un estudio observacional de carácter prospectivo-retrospectivo y de tipo longitudinal. Nuestro estudio incluye a un total de 5000 enfermas/os diagnosticadas/os de CM en el área sur de la provincia de Pontevedra, desde la década de los 70s hasta la actualidad, en diferentes hospitales. Incluye hospitales de la ciudad de Vigo (Meixoeiro, Álvaro Cunqueiro, Povisa, Clínica Fátima) y Pontevedra (Complejo Hospitalario de Pontevedra); así como también hospitales/clínicas públicas y privadas ya desaparecidas, como es el caso del Hospital Xeral de Vigo o del Hospital Municipal de Vigo (en la actualidad Hospital Nicolás Peña).

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Criterios de inclusión: Enfermo/as de CM con diagnóstico histológico de carcinoma de mama o angiosarcoma mamario.
- Criterios de exclusión: varían en función del objetivo a estudio. De los 5000 enfermas/os incluidos en la base de datos; para el análisis de la “Serie Global de CM Femeninos” hemos excluido los CM diagnosticados más recientemente (2015-2020) por tener un tiempo seguimiento clínico más corto. En un momento determinado de la investigación, tras las entrevistas, revisión de las historias clínicas e inclusión de esta información clínica en la base de datos a las primeras 3635 enfermas de CM del total de 5000 enfermas/os registradas/os decidimos cerrar la inclusión de más información por considerarla suficiente para llevar la investigación propuesta. Los registros de los restantes 1365 CM nos sirvieron para mejorar la identificación de la agregación familiar de CM de los casos, estudiados más intensamente.
- Características de la población de estudio: Enferma/os con CM cuyo diagnóstico y seguimiento se haya llevado a cabo en el área sur de la provincia de Pontevedra.

4.3. TAMAÑO Y CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La muestra se compone de 5000 enfermas/os diagnosticadas/os de CM entre la década de los 70s y 2020. A todas/os las enfermas/os de CM se les ha seguido durante años de forma intensiva, tanto de manera retrospectiva como prospectiva. Hemos investigado el historial clínico previo al diagnóstico de CM: analizando sus historiales clínicos completos y realizando entrevistas personales a las propias enfermas y, en muchos casos, también a sus familiares.

Después de 33 años de esta investigación sobre CM, iniciada en 1987 y liderada por el Dr. Jorge Cameselle, este grupo de investigación ligado a ADICAM ha logrado reunir en nuestra base de datos la información clínica de la gran mayoría de los CM diagnosticados en los diferentes hospitales de la ciudad de Vigo (Meixoeiro, Álvaro Cunqueiro, Povisa, Clínica Fátima), un número menor pero significativo de casos de CM diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Pontevedra y numerosos casos de CM diagnosticados en hospitales y clínicas públicas y privadas ya desaparecidas, como es el caso del Hospital Xeral de Vigo o del Hospital Municipal de Vigo – en la actualidad Hospital Nicolás Peña - y de otras clínicas de Vigo.

Desde finales de 2017, al incorporarme a este grupo e iniciar mi propia investigación, he podido beneficiarme de los datos ya recogidos e incrementar la información de dicha base revisando los historiales clínicos de nuevas enfermas de CM y realizando cientos de entrevistas y árboles genealógicos a muchas enfermas de CM y a sus familiares, todo ello gracias a la valiosa colaboración con ADICAM, que me facilitó un contacto directo con las enfermas y sus familiares.

Durante los años que duró esta investigación he mantenido una participación muy activa con la asociación ADICAM, participando y organizando coloquios, debates, conferencias e incluso dos exposiciones de pintura relacionadas con la mama y con la historia del CM. Todas estas actividades, de las que incluyo algunos de los carteles publicitarios, me permitieron convocar y citar a muchísimas enfermas de CM y/o a sus familiares.

MARTES, 7 DE MAIO AS 6 DA TARDE
CHARLA-DEBATE
HERDANZA E CANCRO DE MAMA

PONENTES:
Dra. María José Lamas González. Xinecóloga da Unidade de Alto Risco Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo
Dra. Isabel Lorenzo Lorenzo. Oncóloga Médica e Experta en Xenética Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo
Dra. Susana Portela Pérez. Xinecóloga. Especialista en Medicina Reprodutiva Clínica IVI de Vigo

Módica e debate:
Dra. Vanesa Rodríguez Fernández. Xinecóloga e Investigadora Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo

Lugar: sede de ADICAM (Casa da Bola, Cangas do Morrazo).
Entrada libre y gratuita

ADICAM
ASOCIACIÓN DE DIAGNOSTICAD@S DE CANCRO DE MAMA

CHARLA COLOQUIO
NOVAS ESTRATEXIAS DO TRATAMENTO NO CANCRO DE MAMA E XINECOLÓXICO

4 de Marzo as 18:00 horas

PONENTES:
DR. JAVIER VALDÉS. XINECÓLOGO E INVESTIGADOR DO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VIGO. PRESIDENTE DA SOCIEDADE GALEGA DE CONTRACEPCIÓN (SGOC)
DRA. VANESA RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ. XINECÓLOGA DO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VIGO
DRA. ANAÍA COSTA LOPEZ. XTO. ONCÓLOGA DO COMPLEJO HOSPITALARIO INVESTIGADOR DE PONTEVEDRA

ADICAM convidamos a inauguración da nova sede de Adicam en Pontevedra que terá lugar o 4 de Marzo as 18:00h. no Salón de Actos do Edificio da Xunta C/ Benito Corbal 47 (Entrada pola R/ Javier Puga Llamas)

O evento estará amenizado pola Cantautora Sheila Patricia

ADICAM
ASOCIACIÓN DE DIAGNOSTICAD@S DE CANCRO DE MAMA E XINECOLÓXICO

CHARLAS DE EDUCACIÓN SANITARIA
Cancro de Mama Familiar e Hereditario.
Importancia da colaboración entre ADICAM e os investigadores.

Ponentes:
Beatriz Arbones Fernández. Grupo Interactivo de Pacentes "Fina Açuña".
Dr. Jorge Cameselle Teijeiro. Doctor en Medicina e Cirurxía. Director do Grupo de Investigación en Oncoloxía Clínica.
Dra. Vanesa Rodríguez Fernández. Xinecóloga do Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo. Investigadora.

Martes 5 de Novembro 2019
17:00 horas, Casa da Bola
Sede de ADICAM en Cangas

ADICAM
ASOCIACIÓN DE DIAGNOSTICAD@S DE CANCRO DE MAMA E XINECOLÓXICO

MES DO LINFEDEMA
DURANTE O MES DE MAIO TEREMOS VARIAS CHARLAS EN DIRECTO DENDE A PÁXINA DE FACEBOOK DE ADICAM

LUNS 11 DE MAIO AS 18:00 HORAS
ANXA GONZÁLEZ GONZÁLEZ - FISIOTERAPUTA CENTRO DE FISIOTERAPIA E LIFESTYLE - PONTEVEDRA
"CONSELLS DE PREVENCIÓN E CONTENCIÓN DO LINFEDEMA"

LUNS 18 DE MAIO AS 19:00 HORAS
LAURA LAGO GONZÁLEZ - FISIOTERAPUTA CENTRO INTEGRAL DE SAÍDE PROGRESA "EXERCICIO FÍSICO E LINFEDEMA"

LUNS 25 DE MAIO AS 18:00 HORAS
ANXA GONZÁLEZ GONZÁLEZ - FISIOTERAPUTA CENTRO LAURA LAGO BELLEZA Y SAÍDE "CUIDADOS EN PÉL DURANTE O PROCESO DE CANCRO"

LUNS 1 DE XUÑO AS 18:00 HORAS
VANESA RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ - XINECÓLOGA JENIA MADRIN - XINECÓLOGA HOSPITAL UNIVERSITARIO ALVARO CUNQUEIRO "LINFEDEMA EXTREMIDADES INFERIORES: SEGUÍLA CANCRO XINECOLÓXICO"

DEPUTACIÓN PONTEVEDRA
PROGRESA

ADICAM
ASOCIACIÓN DE DIAGNOSTICAD@S DE CANCRO DE MAMA E XINECOLÓXICO

EXPOSICIÓN DE PINTURA
A MAMA, A CIENCIA E O SORRISO
INAUGURACIÓN O DÍA 24 DE MAIO DAS 10 HORAS

AUTORES
Dra. María Luisa Fernández Rivera, Doctora en Belas Artes
Dr. Javier Valdes Pons
Dra. Vanesa Rodríguez Fernández
Dona Lucía Cameselle Cortizo
Dona María Álvarez Martínez
Dr. Jorge Cameselle Teijeiro

A EXPOSICIÓN ESTARÁ ABERTA DO 24-5-2019 ÁS 10-5-2019

A EXPOSICIÓN INCLUIRÁ OS BORDADOS DA PRIMAÑA PELÍCULA TITULADA "HISTORIA DA MEDICINA DAS ENFERMEZAS DA MAMA"

ADICAM
ASOCIACIÓN DE DIAGNOSTICAD@S DE CANCRO DE MAMA

PROGRAMA CIENTÍFICO
XVIII JORNADAS SOBRE CANCRO DE MAMA ORGANIZADAS POR ADICAM
4 e 5 de OUTUBRO de 2019
Salón de Plenos do Concello de Cangas

VENRES 04 OUTUBRO 2019
Moderadora: María Teresa Patacas de los Llaneros. Oncóloga e Formadora Xinecía Integrada de Vigo.
18:00 Inauguración: Olga Sotelo Pastoriza (Presidenta de Adicam) e representantes dos Concellos de Cangas, Moaña e Burela, da Deputación de Pontevedra e Xunta de Galicia.
18:30 "Avances en xinecología na prevención, diagnóstico e tratamento do cancro de mama".
Jorge Cameselle Teijeiro. Xinecólogo e experto internacional en xinecología.
19:30 "Papel da radioterapia no Cancro da Mama e Cancro Xinecolóxico".
Isabel Martínez Brea. Especialista en Oncoloxía Radioterápica Hospital Meixoeiro.
Isabel Martínez Brea. Enfermeira no Servizo de Radioterapia, Hospital Meixoeiro.
20:30 Quenda de preguntas

SÁBADO 05 DE OUTUBRO 2019
Moderador/a: Victoria Portas. Concelleira de Servizos Sociais, Feminismo, Igualdade e Saúde do Concello de Cangas.
18:00 "Oncoloxía Xinecolóxica o noso novo reto".
Javier Valdés Pons. Presidente da Sociedade Galega de Contracepción (SGOC), Xinecólogo e investigador do Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
Vanesa Rodríguez Fernández. Xinecóloga e investigadora. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
19:00 "Recuperación do cancro na vida social, económica e a labor".
Vanesa Cameselle Cortizo. Terapeuta en Orientación Laboral na Asociación de empresarios Apasana.
María Dolores Iglesias Esteiro. Xinecóloga laboral de COGAMI.
20:00 Quenda de Preguntas
20:30 Premio ADICAM

Exposición de pintura no Hall do Concello: Historia do Cancro de Mama vista a través do retrato de 24 mulleres.
Autores: Carlos Juarros (pintor), Dra Vanesa Rodríguez, Dr Javier Valdés e Dr Jorge Cameselle

ADICAM
ASOCIACIÓN DE DIAGNOSTICAD@S DE CANCRO DE MAMA E XINECOLÓXICO

PROGRAMA CIENTÍFICO DAS XIX JORNADAS SOBRE CANCRO DE MAMA ORGANIZADAS POR ADICAM
SALÓN DE PLENOS DO CONCELLO DE CANGAS 9 E 10 DE OUTUBRO DE 2020

VENRES 9 OUTUBRO 2020
17:00 Inauguración: Olga Sotelo Pastoriza (Presidenta de Adicam) e representantes dos Concellos de Cangas, Moaña e Burela, da Deputación de Pontevedra e Xunta de Galicia.
Moderadora: Paula Cid Gutiérrez. Psiquíatra especialista en Psicoloxía Clínica servizo de Oncoloxía Radioterápica, Hospital do Meixoeiro de Vigo.
17:30 "Diagnóstico de cancro de mama durante embarazo e lactancia".
Dra. Vanesa Rodríguez Fernández. Xinecóloga e investigadora. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.
18:30 "Abordaxe da sexualidade en pacientes con cancro".
Emma Placer. Noriega. Sexóloga e terapeuta.

SÁBADO 10 OUTUBRO 2020
Moderador: Nicolás Pedreira Pérez. Dietista. Nutricionista de ADICAM
17:00: Cancro e Covid.
Dr. Pedro Dui Dui. Catedrático da Unidade de Odontoloxía para Pacientes con Necesidades Especiais da USC.
"Seguías odontolóxicas do tratamento do cancro".
Cristina Sáez. Audióloga. Directora do Centro de Especialidades audiolóxicas "Punto Audífono Indusol por quimioterapia".
Nerea de Dios González. Graduada en Podoloxía Universidade de A Coruña
"A un paso dos efectos no pé do tratamento para o cancro"

19:30 Quenda de preguntas
20:00 Entrega Premio Adicam 2020
20:30 Clausura das XIX Jornadas científicas Adicam 2020 da man da Presidenta de Adicam Dra. Olga Sotelo Pastoriza.

ADICAM
ASOCIACIÓN DE DIAGNOSTICAD@S DE CANCRO DE MAMA E XINECOLÓXICO

Exposición de pintura no Hall do Concello: Historia do Cancro de Mama vista a través do retrato de 24 mulleres"
Autores: Carlos Juarros (pintor), Dra Vanesa Rodríguez, Dr Javier Valdés e Dr Jorge Cameselle

ADICAM
ASOCIACIÓN DE DIAGNOSTICAD@S DE CANCRO DE MAMA E XINECOLÓXICO
Casa da Bola - C/ Valentín Losada 1-3º
36940 - Cangas
<https://www.adicam.net>

COGAMI
CERTIFICACIÓN GALEGA DE PROFESIONAIS EMBUSCACIONEIRAS

Xoga
Asociación Galega de Xinecología e Oncología

Concello de Cangas

Telefonos: 986307158 / 629945925
adicamadicam@gmail.com

4.4. ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Como investigadores, nos comprometemos a respetar los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki y el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y biomedicina así como toda la legislación vigente relacionada con el estudio.

El manejo de los datos del estudio, así como su base de datos, cumplen los requisitos marcados en el Reglamento (UE) 2016/679 y del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de datos; y con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como la Instrucción 2/2020 en la que se especifica el protocolo a seguir para el tratamiento de datos de salud en estudios de investigación biomédica.

El personal participante en el estudio mantiene el anonimato de los participantes. Éstos son identificados a través de un código en la base de datos electrónica, estando toda su información asociada con este código y no con sus datos personales. Todos los documentos están almacenados de forma segura y solo son accesibles a los miembros del equipo de investigación.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (2020.529).

4.5. CALIDAD DE LOS DATOS

Los registros de cáncer requieren un tiempo de maduración. Se estima que se requieren varios años (entre 10 y 15) para declarar con confianza que un registro se halla en condiciones de monitorizar con precisión la situación epidemiológica del cáncer. En nuestro caso, el trabajo en equipo y la constancia con la que hemos mantenido estos registros desde la década de los 70s hasta la actualidad, nos permiten garantizar la extraordinaria calidad de la información recogida desde múltiples fuentes.

4.6. VARIABLES ESTUDIADAS

4.6.1. Variables clínicas

- Sexo y edad en el momento del diagnóstico.
- Localización tumoral, lateralidad, bilateralidad y multifocalidad/multicentricidad.
- Tipo de CM: esporádico, familiar y hereditario (definidos en la Tabla 14).

4.6.2. Variables histopatológicas

- Subtipo histológico: la clasificación más utilizada es la de la OMS.
- Grado de diferenciación: usando el sistema de Bloom-Richardson con la modificación de Nottingham introducida por Elston y Ellis (83). Este sistema de gradación combina la evaluación arquitectural (formación de túbulos-glándulas), el grado de atipia nuclear y el recuento de figuras de mitosis. A cada uno de los conceptos se asigna de 1-3 puntos.

- Formación tubular: túbulos en más del 75% del tumor (1 punto), en un 10-75% (2) y en menos del 10% (3).

- Pleomorfismo nuclear: mínima variación en tamaño y forma (1), con moderada variación (2) y con marcada variación (3).

- Contaje de mitosis por 10 campos de gran aumento: la puntuación varía con el objetivo y el tamaño del campo visual así como el tipo de microscopio. Usamos un microscopio Olympus BX 40, con un objetivo (x 40), con un diámetro de campo de 0,65 mm y un área del campo de 0,17 mm²: (1: 0-11 mitosis); (2: 12-22); (3: >23).

El resultado es una puntuación del 3-9 que nos da el grado histológico (Tabla 30).

Tabla 30. Grado histológico de Nottingham (puntuación)

Grado I	Bien diferenciado	3 a 5 puntos
Grado II	Moderadamente diferenciado	6 a 7 puntos
Grado III	Pobremente diferenciado	8 a 9 puntos

- Presencia de componente intraductal extenso (CIE). Se clasificó en dos grupos: ausente y presente. Se consideró presencia de CIE cuando la presencia del componente intraductal in situ junto al tumor infiltrante representaba el 25% ó más de la neoplasia maligna y en estos casos el CDIS estaba presente en la periferia del tumor.

- Presencia de enfermedad de Paget del pezón. Se consideró como positiva, la presencia de enfermedad de Paget del pezón, cuando la biopsia mostraba células de Paget dentro de la epidermis del pezón (células grandes, redondas y con citoplasma pálido que se tiñe con PAS; con núcleos hipercromáticos).

- Índice pronóstico: siguiendo los parámetros definidos por el Grupo de Nottingham y modificado por Elston.

Tabla 31. Índice Pronóstico de Nottingham (IPN) (83)

IPN = tamaño del tumor (cm) x 0,2 + grado del tumor (I a III) + axila (1: ganglios libres; 2: hasta tres ganglios con metástasis y 3: cuatro o más ganglios afectados)		
Pronóstico	Índice	Supervivencia a los 15 años
Bueno	<3,4	80%
Intermedio	3,41-5,41	42%
Malo	>5,41	13%

4.6.3. Variables de estadificación TNM

- Tamaño tumoral (medición macro-microscópica del componente infiltrativo). En aquellos casos (< 5% de la serie total) que no disponíamos del tamaño por anatomía patológica se consideró el tamaño estimado por ecografía y/o otras técnicas de imagen (mamografía y RM).

- Afectación metastásica axilar: positiva ó negativa; número de ganglios linfáticos axilares disecados e infiltrados y pN.

- Afectación metastásica a distancia
- Estadificación tumoral pTNM.

4.6.4. Variables moleculares

- RH: estrógenos y progesterona.
- HER2
- Ki67
- Subtipo molecular (Tabla 6)

4.6.5. Variables “curvas de supervivencia”

- Supervivencia global del CM. El tamaño de la muestra (n = 5000) lo consideramos suficiente para excluir la existencia de efectos de relevancia pronóstica. Se consideró el tiempo de vida del enfermo desde que entró en el estudio (fecha del diagnóstico anatomopatológico) hasta la fecha del fallecimiento, de forma que no se distinguió entre muertes por CM y muertes por otras causas. En aquellos casos en los que el enfermo continuaba vivo, se registró la fecha del último control clínico en el que se tuviese constancia de su estado. Más del 95% de los pacientes han podido ser monitorizados de una manera muy intensa y exhaustiva.

Para optimizar el seguimiento, y así perder el menor número de casos posible, nos hemos ayudado de la creación de un registro de esquelas que hemos informatizado y mantenemos actualizado desde 1974 hasta la actualidad (con más de 150.000 esquelas). En nuestro medio no existen registros públicos de este tipo a los que pudiésemos tener acceso

4.6.6. Variables “neoplasias malignas múltiples”

- Tumor/es múltiples y órgano/tejido. Codificación de tumores múltiples, según las reglas de la Agencia Internacional de Registros de Cáncer (84): 1) El reconocimiento de la existencia de dos ó más tumores múltiples primarios no depende del tiempo transcurrido entre la aparición de los mismos; 2) Un cáncer primario es aquel que se origina en una localización primaria o tejido y no es una extensión, recidiva o metástasis; 3) Solamente se reconocerá un tumor en cada órgano o par de órganos o tejidos. Los tumores multifocales (masas aparentemente discretas sin continuidad con otros tumores primarios dentro del mismo órgano o tejido primario) se cuentan como un solo tumor.

4.6.7. Variables genéticas

- Agregación familiar de cáncer
- Realización de estudio genético y mutación detectada
- Estrategia reductora de riesgo: salpingo-ooforectomía bilateral
- Diagnóstico genético preimplantacional

Los resultados los análisis genéticos en busca de mutaciones relacionadas con el CMH fueron aportados por las enfermas y/o familiares sanos portadores.

La gran mayoría de estos estudios fueron realizados en la:

- Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica. Unidad de Medicina Molecular. Hospital Clínico Universitario de Santiago.

El resto de los estudios genéticos fueron realizados en los siguientes laboratorios:

- Unidad de Genética. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- IPATIMUP. Oporto (Portugal). Genetista: Dra. Fátima Duarte.
- Reference Laboratory Genetics. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).
- Unidad de Consejo Genético en Cáncer, Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- Unidad de Genética. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.
- Inmunología y Genética. Hospital Universitario de Badajoz.

4.7. EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

Los datos obtenidos en este estudio se introdujeron en una base de datos elaborada en el programa Microsoft Excel. El análisis y tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA) versión 15.0 para Windows, con licencia de la Facultad de Informática de la Universidad de A Coruña.

El estudio estadístico comprendió tres aspectos. Un primer apartado descriptivo, un segundo apartado centrado en la estadística comparativa y un tercero, dedicado al análisis de supervivencia y la aparición de metástasis o recidiva tumoral.

En el apartado descriptivo se realizó un análisis de la distribución de frecuencias en el caso de variables cualitativas, y se realizó el estudio sobre las medidas de posición central y dispersión en el tratamiento de las variables cuantitativas. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante el test del chi-cuadrado; cuando los casos esperados fueron menor a 5, se aplicó el test exacto de Fisher si tabla era de 2x2 ó la corrección de Yates en tablas de más de 2x2. La comparación entre variables cuantitativas, previa verificación de normalidad mediante prueba de Kolmogórov-Smirnov, mediante el test t-Student si la variable categórica es dicotómica o el test ANOVA (análisis de la varianza) en caso de presentar más categorías. Para la prueba de homogeneidad de las varianzas utilizamos el estadístico de Levene. En caso de que $p > 0,05$ asumíamos varianzas iguales, aplicando entonces el Test de Bonferroni. En caso contrario, no asumiendo varianzas iguales ($p < 0,05$) aplicamos el test T2 de Tamhane. La comparación entre variables continuas se realizó mediante el test de correlación de Pearson.

El primer paso para determinar la función de supervivencia fue el cálculo del tiempo de supervivencia de todas las enfermas. Con estos datos se pudo confeccionar las curvas de supervivencia. El método que hemos seguido para estimar la función de supervivencia $S(t)$ y obtener la probabilidad de sobrevivir a lo largo del tiempo dependiendo de cada una de las variables estudiadas, fue el método del producto límite de Kaplan-Meier, útil para cualquier número de enfermos. Posteriormente, para detectar las diferencias entre las curvas de supervivencia según las variables analizadas hemos utilizado el test de Log-Rank.

Para que nuestros resultados fueran lo más rigurosos posibles, hemos logrado hacer un seguimiento exhaustivo de todas las enfermas incluidas en la cohorte original.

Hemos tratado de evitar los sesgos más habituales en los estudios pronósticos:

1. Sesgo de agrupamiento. Mediante el diseño y el análisis de los resultados hemos tratado de evitar que existan variables que se asocien a la aparición del evento (recidiva y/o exitus). En algunos casos, eliminando los carcinomas in situ, conseguimos hacer la serie más homogénea.

2. Sesgo de migración. Las pérdidas en el seguimiento son aleatorias en nuestro estudio, sin relación con ninguna variable pronóstica.

3. Sesgo de medición. En estudios como el nuestro este sesgo es mínimo. En lo referente a esto, mencionar que se realizaron los mismos esfuerzos diagnósticos en todas las enfermas en quienes se sospechaba una posible recidiva, dado que fueron atendidas en los mismos departamentos hospitalarios.

4. Fenómeno de Will Rogers. Este sesgo pudo evitarse parcialmente, ya que casi todas las enfermas fueron tratadas en el mismo hospital. Aunque para los análisis realizados nuestra investigación este sesgo carece de significación. Si debemos señalar que el hecho de que todos los enfermos fueron diagnosticados y tratados durante un período tan largo (década 70s hasta

diciembre 2020) podría hacer que se considerase como una cohorte histórica, pues los diagnósticos y/o tratamientos fueron sustancialmente diferentes a lo largo de todos estos años.

4.8. ESTRUCTURA DEL TRABAJO Y TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA

La estructura completa de esta tesis doctoral, redacción y edición, obedecen a lo recomendado para los Programas de Doctorado en Investigación Clínica en Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

La bibliografía utilizada para la presente investigación procede de los archivos de las Bibliotecas del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, del IPATIMUP (Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto) y del SERGAS. Así mismo se consultó el Medline (PubMed) a través de Internet. Dicha bibliografía se clasificó por orden de aparición en el texto, siguiendo las normas actualizadas del grupo de Vancouver.



5. RESULTADOS

El presente trabajo ha sido objeto de las siguientes publicaciones (Ver Anexo):

- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Valdés-Pons J, De Castro-Parga GJ, Figueiredo-Alonso E, Novo-Domínguez A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. New criteria to select patients with breast cancer to perform germline BRCA1/2 testing. *Clin Obstet Gynecol Reprod Med* 2021;7: 1-13. doi: 10.15761/COGRM.1000326. ISSN: 2059-4828.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, Valdés-Pons J, Novo-Domínguez A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Angiosarcoma of the Breast and Familial Aggregation of Cancer: Case Series of 12 Patients and Literature Review. *Biomed Res Clin Prac* 2020; 5: 1-7. doi: 10.15761/BRCP.1000215. ISSN: 2397-9631.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Novo-Domínguez A, Villar-Fernández B; De Castro-Parga G, Valdés-Pons J, Estévez-Diz A, Mallo-Alonso R, Figueiredo-Alonso E, Lamas-González MJ, Freiría-Barreiro G, Cameselle-Teijeiro JF. Male breast cancer: Clinical, histopathological, genetic aspects and metastatic pattern. *Cancer Therapy* 2020; 3: 1-10. eBook: MedDocs Publishers LLC.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, Marín E, De Castro-Parga GJ, Figueiredo-Alonso E, Valdés-Pons J, Cameselle-Teijeiro JF. Heredity and Male Breast Cancer: A Series of 72 Men with Breast Cancer. *International Journal of Medical Science and Health Research* 2021; 5 (2): 155-166. doi: 10.51505/ijmshr.2021.5213. ISSN: 2581-3366.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Fernández M, Marín E, Valdés-Pons J, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Second Primary Cancers in Spanish Male Breast Cancer Patients. *Archives of Oncology and Cancer Therapy* 2020; 3 (1): 11-18. ISSN: 2638-5074.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, González L, Figueiredo-Alonso E, Lamas MJ, Valdés-Pons J, Cameselle-Teijeiro JF. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Series of 90 BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers and Literature Review. *International Journal of Medical Science and Health Research* 2021; 5(2): 142-154. ISSN: 2581-3366.

- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Lamas MJ, De Castro GJ, Valdés-Pons J, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Paget's disease of the male breast: An unusual case in a young man and literature review. *Current Problems in Cancer: Case Reports* 2020; 1: 100019. <https://doi.org/10.1016/j.cpcr.2020.100019>.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, González L, Marín E, Valdés-Pons J, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Primary Breast Angiosarcoma: A Rare and Challenging Case Report. *Archives of Oncology and Cancer Therapy* 2020; 3(1): 19-25. ISSN: 2638-5074.
- Rodríguez Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Radiation-Induced Breast Angiosarcoma After Breast Cancer: A Case Report. *AJBSR* 2020; 10(3): 246-250. MS.ID.001506. DOI: 10.34297/AJBSR.2020.10.001506.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Novo-Domínguez A, Villar-Fernández B, De Castro-Parga G, Valdés-Pons J, Estévez-Diz A, García-Mallo A, Figueiredo-Alonso E, Fernández-Vázquez P, Cameselle-Teijeiro JF. Angiosarcoma after radiotherapy for male breast cancer: A rare clinical case. *Cancer Therapy* 2020; 3: 1-4. eBook: MedDocs Publishers LLC.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Valdés-Pons J, Novo A, Figueiredo-Alonso E, Corbillón A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Stewart-Treves Syndrome Involving Chronic Lymphedema Postmastectomy: a Case Report and Review of the Literature. *International Journal of Medical Science and Health Research* 2020; 4(5): 85-92. ISSN: 2581-3366.
- Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Valdés-Pons J, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Mimicking Breast Cancer. *J Cancer Biol Clin Oncol* 2021; 3(1): 001- 003.

5.1. SERIE GLOBAL DE CÁNCERES DE MAMA FEMENINOS

Mencionamos como una anécdota curiosa, que hemos podido localizar el nombre y apellidos de la *primera enferma mastectomizada* en un hospital de nuestra área sanitaria (Vigo). Se llamaba Josefa y era una mujer soltera de 40 años, natural de San Martín de Tameiga, que ingresó el 15 de abril de 1899 con el diagnóstico de CM y fue dada de alta hospitalaria el 28 de junio. La intervención quirúrgica fue realizada por dos cirujanos: el Dr. Enrique Lanzós y el Dr. Felipe Iglesias.

Tras haber logrado registrar en nuestra base de datos a un total de 5000 CM diagnosticados y/o tratados total o parcialmente en las diferentes clínicas y hospitales del área sanitaria de Vigo (Galicia) durante los últimos 50 años (1970 - 2020), nos hemos centrado en nuestra investigación en un total de 3635 CM femeninos. Hemos excluido de nuestra investigación todos aquellos CM diagnosticados antes de 1974 y los diagnosticados entre 2015-2020, así como también todos aquellos CM en los que los datos relativos al diagnóstico y/o al seguimiento estuvieran todavía pendientes de ser revisados y/o fueran poco fiables para realizar un análisis riguroso.

La edad media de la serie global de los 3635 CM femeninos fue de 57,30 años (DS 13,84; rango: 22-98 años) (Figura 35). Al agruparlas por la época del diagnóstico (antes y después del año 2000), observamos una edad media significativamente ($p < 0,001$) más elevada durante las últimas décadas (58 vs. 56,5 años) lo que podría explicarse por el aumento de la supervivencia de la población en general (Tabla 32).

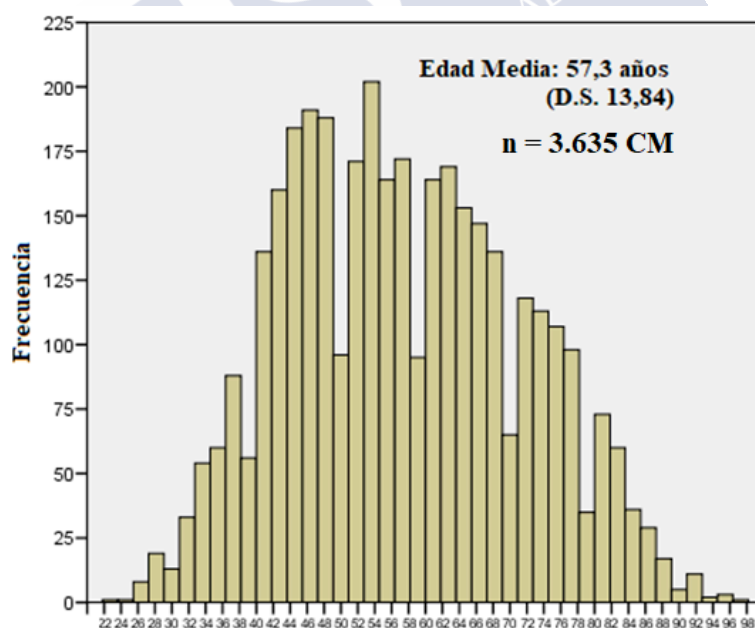


Figura 35. Histograma con la distribución por edades del CM femenino

Tabla 32. Edad media del CM femenino según la época diagnóstica

	Nº de Casos	Edad Media	Desviación Típica	Nivel de significación
CM diagnosticados antes del año 2000	1722	56,49 años	13,28	p < 0,001
CM diagnosticados durante 2000 - 2020	1913	58,03 años	14,29	
Serie TOTAL	3635	57,30 años (DS 13,84)		

En la figura 36 se muestra la curva de supervivencia global a 20 años de la serie total de CM femeninos.

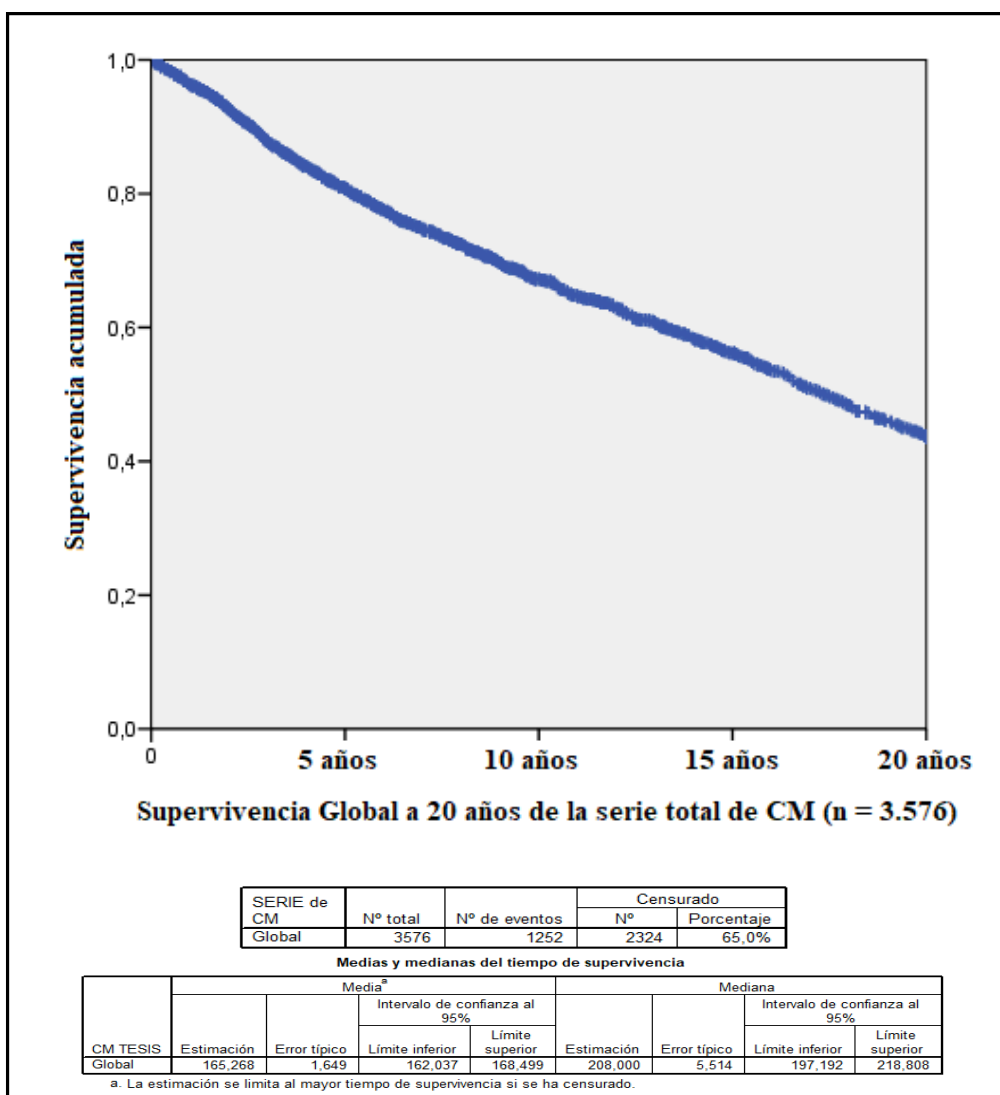


Figura 36. Supervivencia global de la serie total de CM femeninos
Curva de supervivencia global a 20 años

En cuanto al estado menopáusico de las mujeres con CM de nuestra serie: el 60% eran postmenopáusicas, menos del 10% eran perimenopáusicas y un tercio de ellas eran premenopáusicas (Tabla 33).

Tabla 33. Distribución y edad media del CM femenino según el estado menopáusico

	Nº de Casos (Porcentaje)	Edad Media	Desviación Típica
CM en mujeres PREMENOPÁUSICAS	1098 (30,2 %)	41,63 años	5,30
CM en mujeres PERIMENOPÁUSICAS	351 (9,7 %)	50,34 años	1,84
CM en mujeres POSTMENOPÁUSICAS	2185 (60,1 %)	66,29 años	9,58
Serie TOTAL	3634	57,30 años (DS 13,84)	

En la figura 37 se muestran las curvas de supervivencia global a 20 años según el estado menopáusico

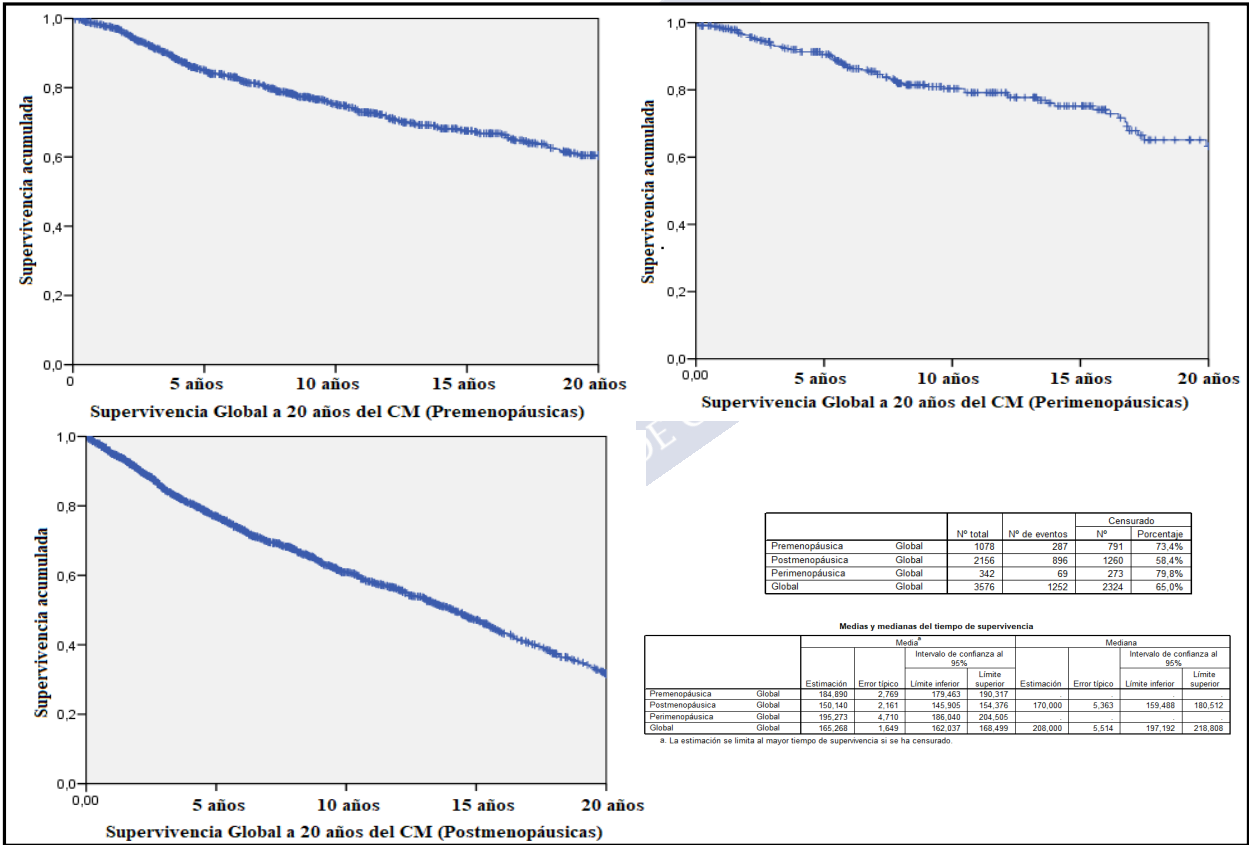


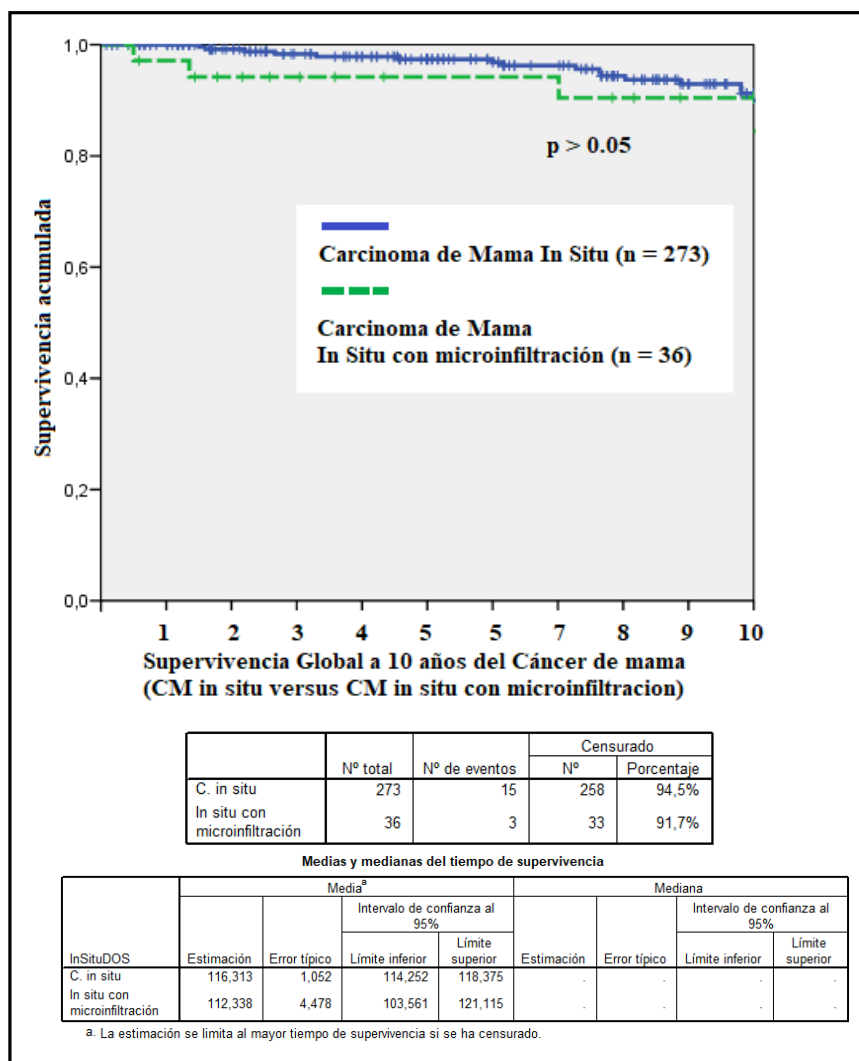
Figura 37. Supervivencia de la serie total de CM femenino según el estado menopáusico
Curvas de supervivencia global a 20 años

Globalmente, la gran mayoría (91%) de los CM de nuestra serie son infiltrantes (Tabla 34).

Tabla 34. Distribución de los CM femeninos según el grado de infiltración

	Nº de Casos	Porcentaje
Carcinomas de mama IN SITU	276	7,7 %
Carcinoma de Mama in situ con microinfiltración <i>(Microinvasión: 0,1 cm de dimensión máxima)</i>	36	1 %
Carcinoma de Mama INFILTRANTE	3267	91,3 %
Serie TOTAL	3576	100 %

Dado que no existen diferencias ($p > 0,05$) en la supervivencia global entre los carcinomas in situ (sin y con microinfiltración) (Figura 38) hemos optado por englobarlas en un solo grupo al que nos referiremos a partir de ahora como “CM in situ”.



**Figura 38 Supervivencia del CM “in situ sin microinfiltración” vs. “in situ con microinfiltración”
Curvas de supervivencia global a 20 años**

Las mujeres diagnosticadas de CM in situ (sin y con microinfiltración) presentaron una edad media en el momento del diagnóstico inferior al de aquellas con CM infiltrante (55,4 vs. 57,5 años) ($p = 0,005$) (Tabla 35).

Tabla 35. Edades medias de presentación de los CM femeninos según el grado de infiltración

	Nº de casos	Porcentaje	Edad Media (DS)	Nivel de significación
CM in situ (sin y con microinfiltración)	323	8,9 %	55,46 años (11,96)	p = 0,005
CM infiltrante	3311	91,1 %	57,48 años (14,00)	
Serie TOTAL	3634	100 %		

Como era previsible, la supervivencia global (a 5, 10, 15 y 20 años) del CM in situ fue muy superior y estadísticamente significativa en todos los puntos de corte cuando la comparamos con la serie de CM infiltrantes (Figura 39).

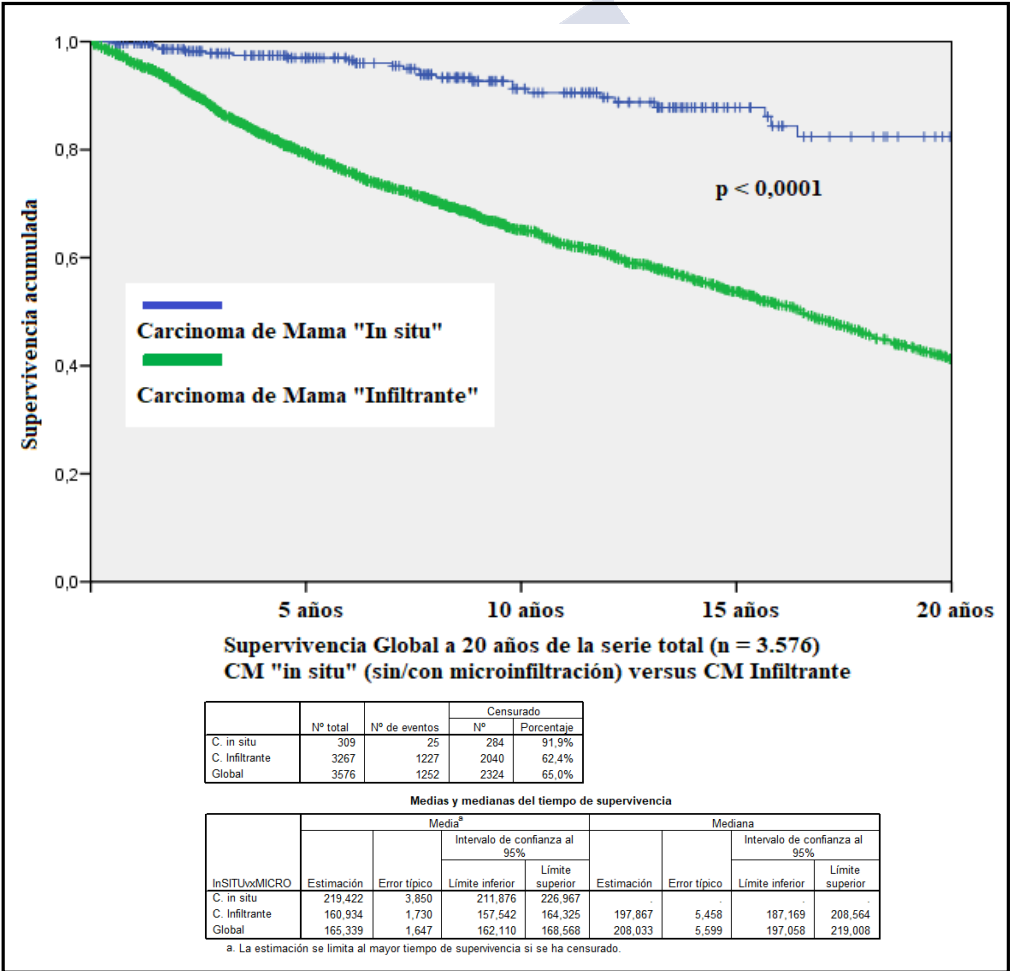


Figura 39. Supervivencia del CM “in situ” vs. “infiltrante”
Curvas de supervivencia global a 20 años

La lateralidad del CM mostró un ligero predominio sobre la ubicación en la mama izquierda (51,9% vs. 48,1%). Como suele suceder en todas las series publicadas, el cuadrante superior externo y su prolongación axilar fue la localización más frecuente. El 50% de todos los CM se ubicaron en el cuadrante supero-externo y las uniones de los cuadrantes superiores y externos (Tabla 36). Solamente 1 de cada 500 CM se presenta como un carcinoma oculto en la mama. Disponemos de estos datos de manera fiable en más del 90% de los CM.

Tabla 36. Lateralidad y localización de los CM femeninos de nuestra serie

	Porcentaje
Mama DERECHA	48,1 %
Mama IZQUIERDA	51,9 %

<i>Cuadrante Supero Interno</i> 8,6 %	<i>Unión Cuadrantes Superiores</i> 9,6 %	<i>Cuadrante Supero Externo y prolongación axilar</i> 32,3 %
<i>Unión Cuadrantes Internos</i> 3 %	<i>Región Central (Subareolar)</i> 8,4 %	<i>Unión Cuadrantes Externos</i> 8 %
<i>Cuadrante Infero Interno</i> 4,3 %	<i>Unión Cuadrantes Inferiores</i> 2,7 %	<i>Cuadrante Infero Externo</i> 7,2 %
<i>Difuso (afecta a 2 ó más cuadrantes)</i> 5,6 %	<i>Multifocal (Focos en vecindad/mismo cuadrante)</i> 4,8 %	<i>Multicéntrico (Focos independientes)</i> 5,3 %
<i>No Tumor en la Mama (Adenopatía Axilar)</i> 0,2 %		

Globalmente, solo el 13,9% de la serie total de CM femeninos fueron diagnosticados mediante el cribado. Alrededor de la mitad de los CM in situ (sin o con microinfiltración) fueron detectados gracias al cribado y la otra mitad fueron sintomáticos. Por el contrario, la mayoría de los CM infiltrantes (9 de cada 10) fueron sintomáticos (Tabla 37).

Tabla 37. Formas de presentación clínica del CM femenino según el grado de infiltración

	Nº de casos	CRIBADO	SINTOMÁTICOS	Nivel de significación
CM in situ (sin y con microinfiltración)	299	47,8 % (n = 143)	52,2 % (n = 156)	p < 0,001
CM infiltrante	3106	10,6 % (n = 329)	89,4 % (n = 2277)	
	Nº de casos	CRIBADO	SINTOMÁTICOS	
Serie TOTAL	3405	13,9 % (n = 472)	86,1 % (n = 2933)	

Si realizamos un análisis en relación con la época del diagnóstico, se hace evidente que a medida que pasa el tiempo un porcentaje mayor de CM son detectados y posteriormente diagnosticados gracias al cribado: antes del año 2000 solo el 5% frente al 25% entre los años 2000-2020 (Tablas 38 y 39).

Tabla 38. Formas de presentación clínica (cribado vs. sintomáticos) según diferentes épocas

	Nº de casos	CRIBADO (asintomáticos)	SINTOMÁTICOS
Serie de CM diagnosticados entre 2000-2020	1736	25,5 % (n = 390)	77,5 % (n = 1346)
Serie de CM diagnosticados antes del 2000	1669	4,9 % (n = 82)	95,1 % (n = 1587)

Tabla 39. Formas de presentación clínica según el grado de infiltración y diferentes épocas

		Nº de casos	CRIBADO	SINTOMÁTICOS	Nivel signif.
Serie de CM diagnosticados entre 2000-2020	CM in situ	179	64,2 %	35,8 %	p < 0,001
	CM infiltrante	1557	17,7 %	82,3 %	
Serie de CM diagnosticados antes del 2000	CM in situ	120	23,3 %	76,7 %	p < 0,001
	CM infiltrante	1549	3,5 %	96,5 %	

La mamografía se introdujo como método diagnóstico, en la rutina clínica, a partir de la década de los 70s. En 1992 se diseñó el primer programa de cribado de CM en Galicia. Y fue a partir del año 2010, cuando los Hospitales de Vigo organizaron sus propias Unidades de Mama, lo que ha supuesto un salto cualitativo en la detección y en el diagnóstico de las enfermedades mamarias. Estos avances quedan bien reflejados en los porcentajes de CM diagnosticados mediante cribado en función del tiempo (antes y después del año 2000) y se observan tanto para los carcinomas in situ como en los carcinomas infiltrantes (Tablas 38 y 39).

En la siguientes figuras (Figuras 40, 41 y 42) se muestran las curvas de supervivencia global a 5 años de los CM femeninos (CM de la serie total, CM in situ y CM infiltrante), comparando la supervivencia de los CM diagnosticados antes del año 2000 frente a los CM diagnosticados entre el año 2000 y 2020.

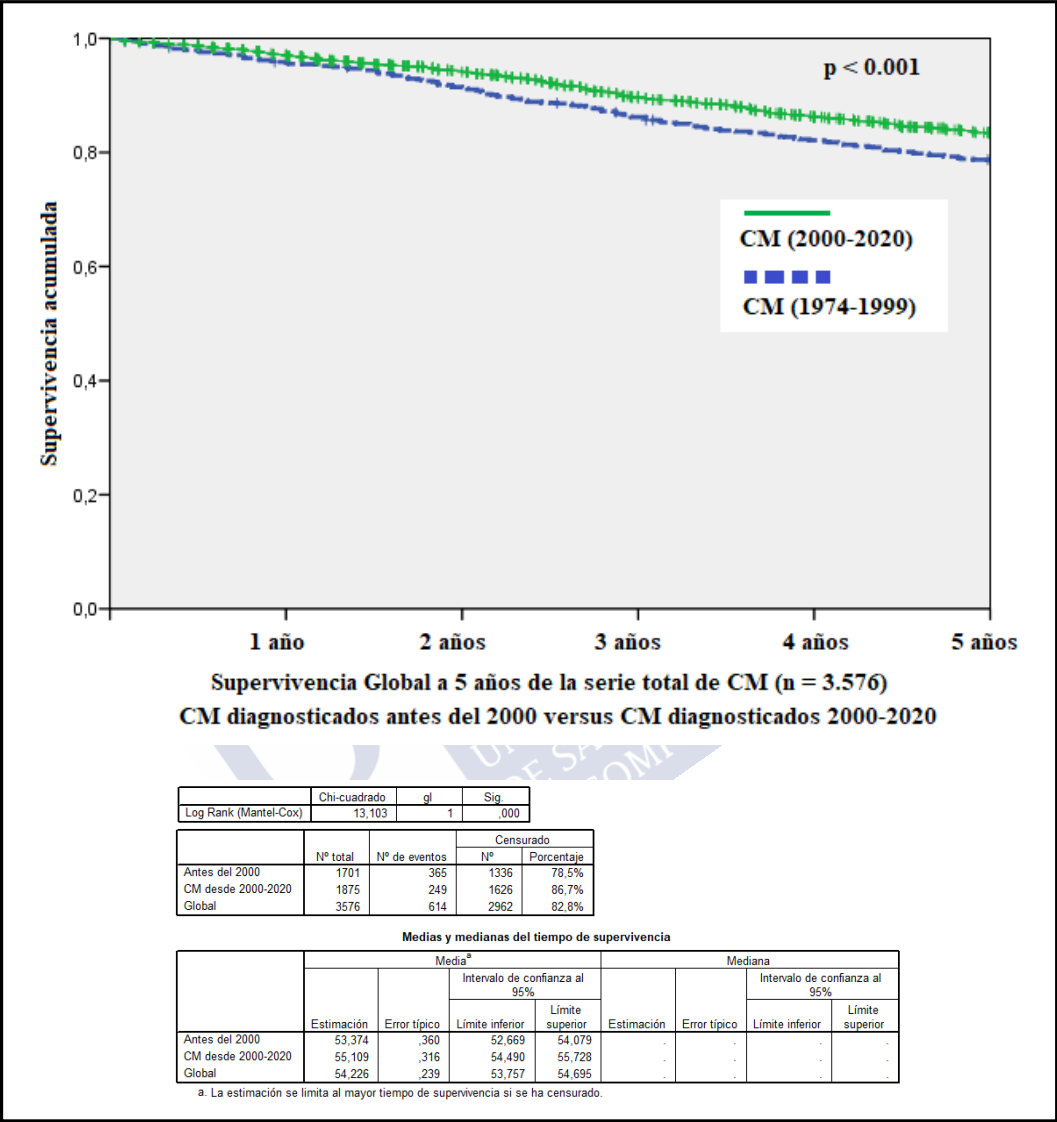


Figura 40. Supervivencia de la serie total de CM en función de la época del diagnóstico
Curvas de supervivencia global a 5 años, antes y después del año 2000

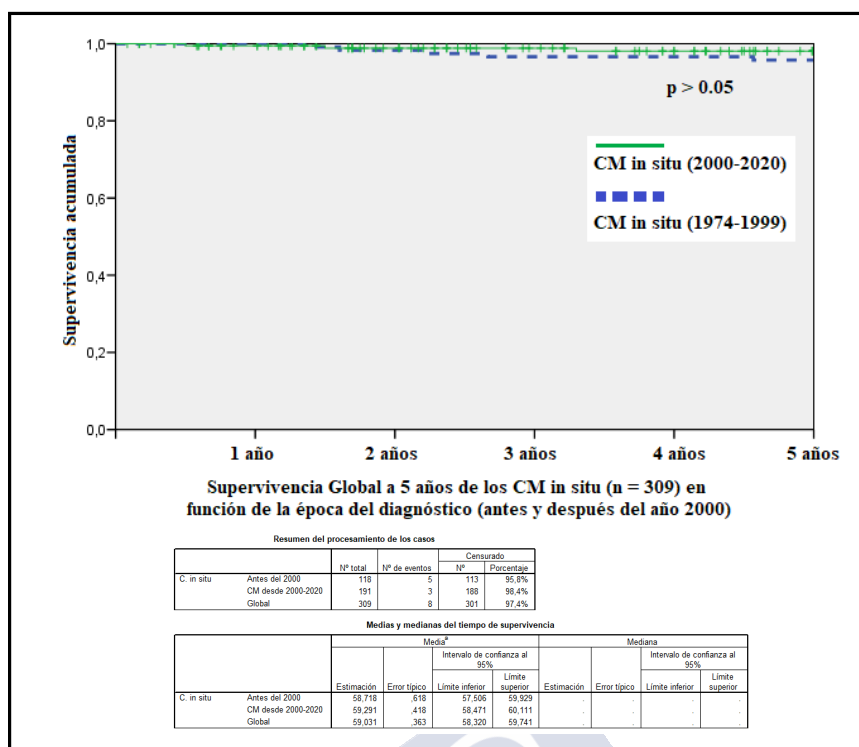


Figura 41. Supervivencia de los CM in situ en función de la época del diagnóstico
Curvas de supervivencia global a 5 años, antes y después del año 2000

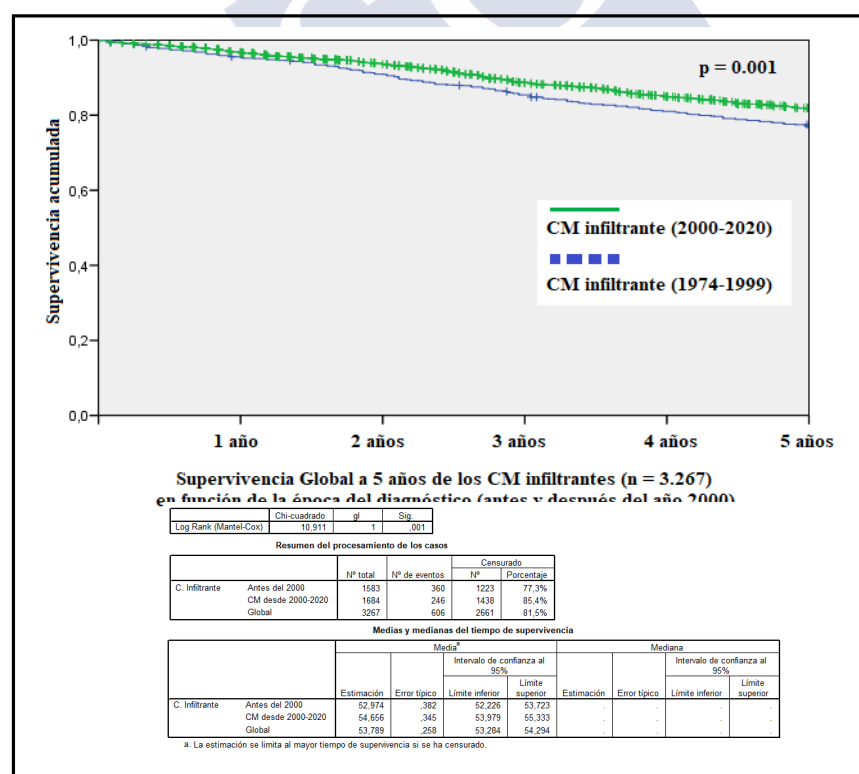


Figura 42. Supervivencia de los CM infiltrantes en función de la época del diagnóstico
Curvas de supervivencia global a 5 años, antes y después del año 2000

Como era previsible, el grado histológico, el tamaño tumoral (pT) y la afectación ganglionar axilar (pN) estratificaron de manera muy significativa el pronóstico de los CM infiltrantes de nuestra serie de CM femeninos ($p < 0,001$) (Figura 43).

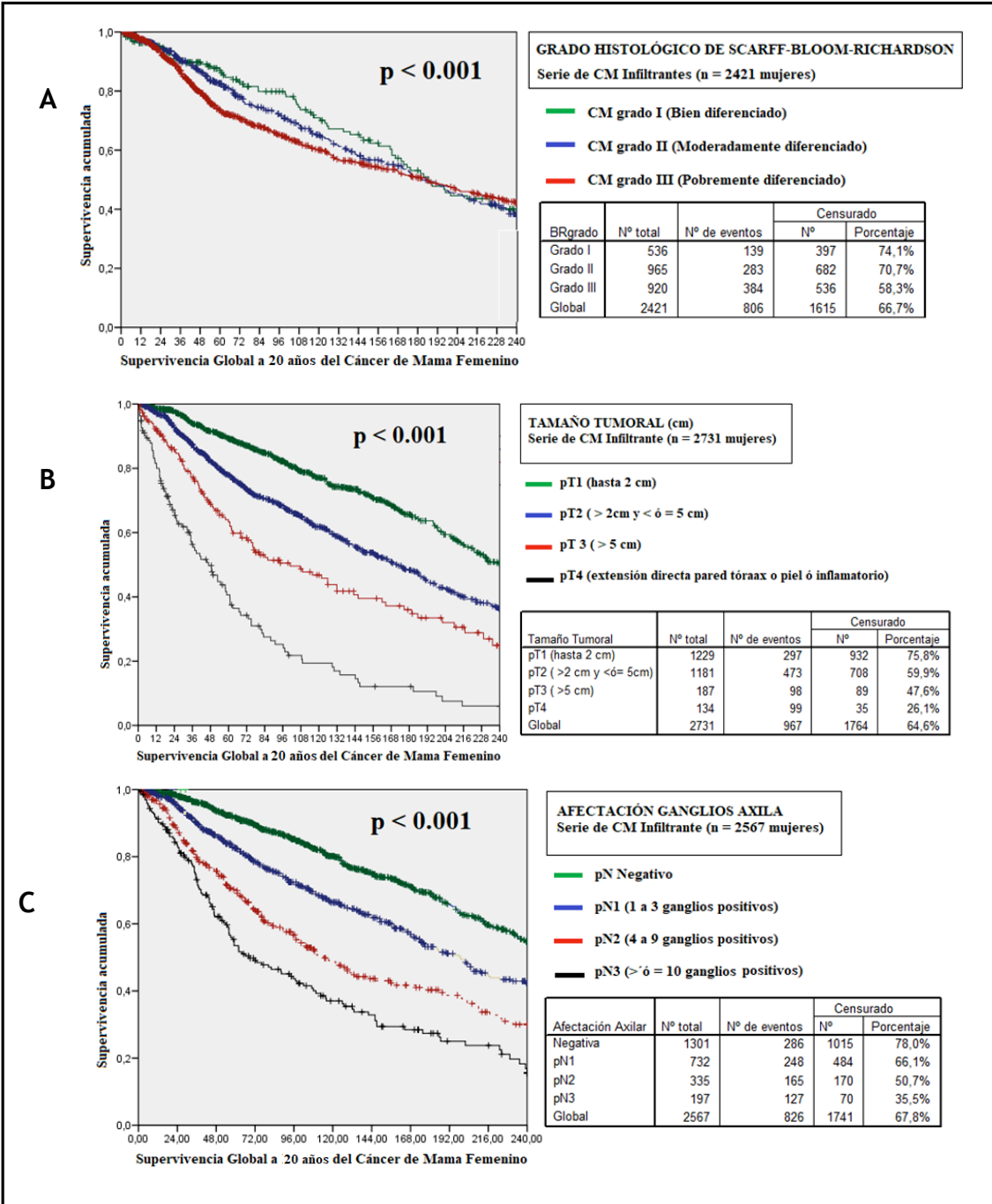
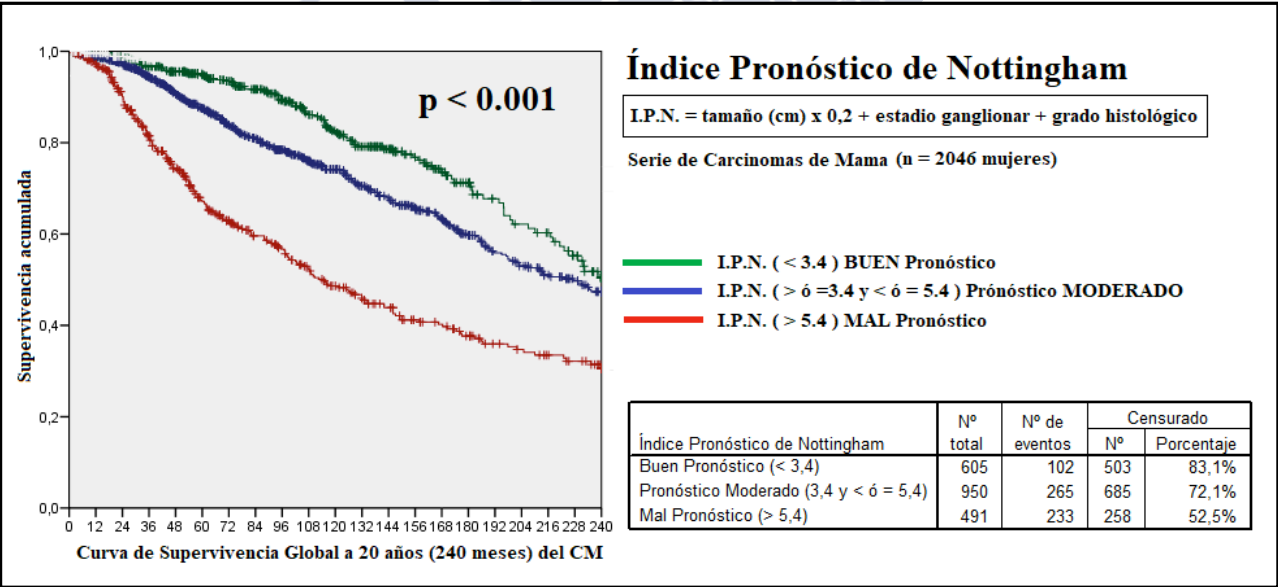
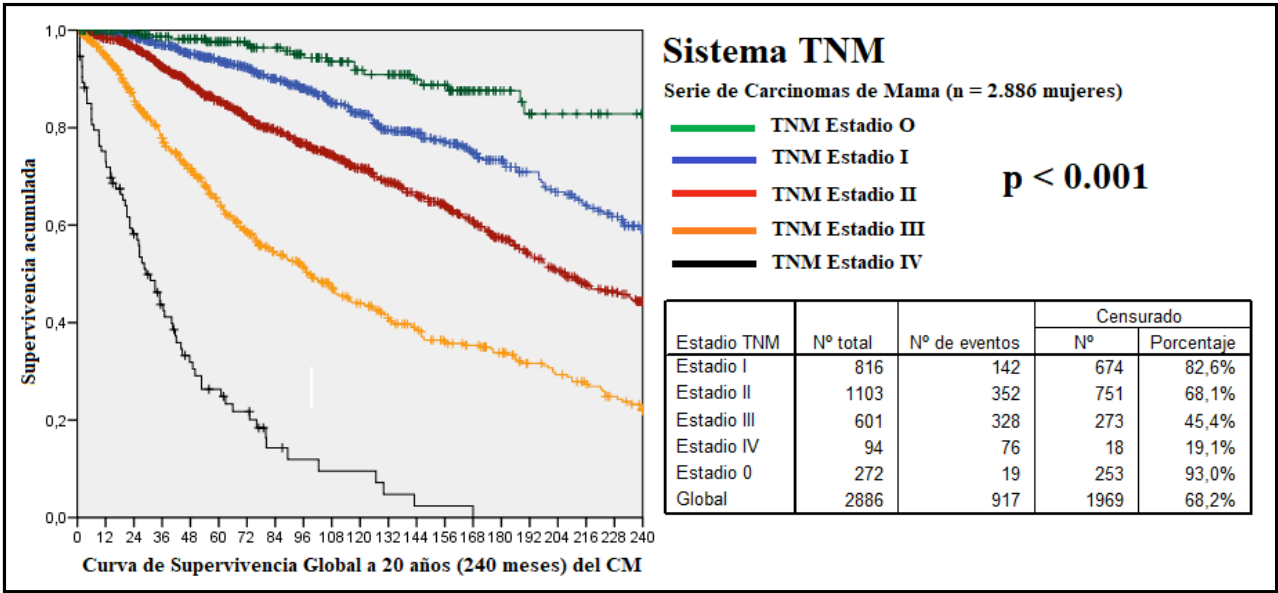


Figura 43. Supervivencia de CM infiltrantes en relación a diferentes factores pronósticos clásicos
A) Grado histológico, B) Tamaño tumoral (pT) y C) afectación axilar (pN)
Curvas de supervivencia global a 20 años

En las figuras 44 y 45 se presentan las curvas de supervivencia global a los 20 años en relación al sistema de estadificación TNM y al índice pronóstico de Nottingham ($p < 0,001$).



En las figuras 46 y 47 se exponen las curvas de supervivencia global a 10 años en relación con los receptores hormonales, mostrando un mejor pronóstico para los positivos ($p < 0,001$).

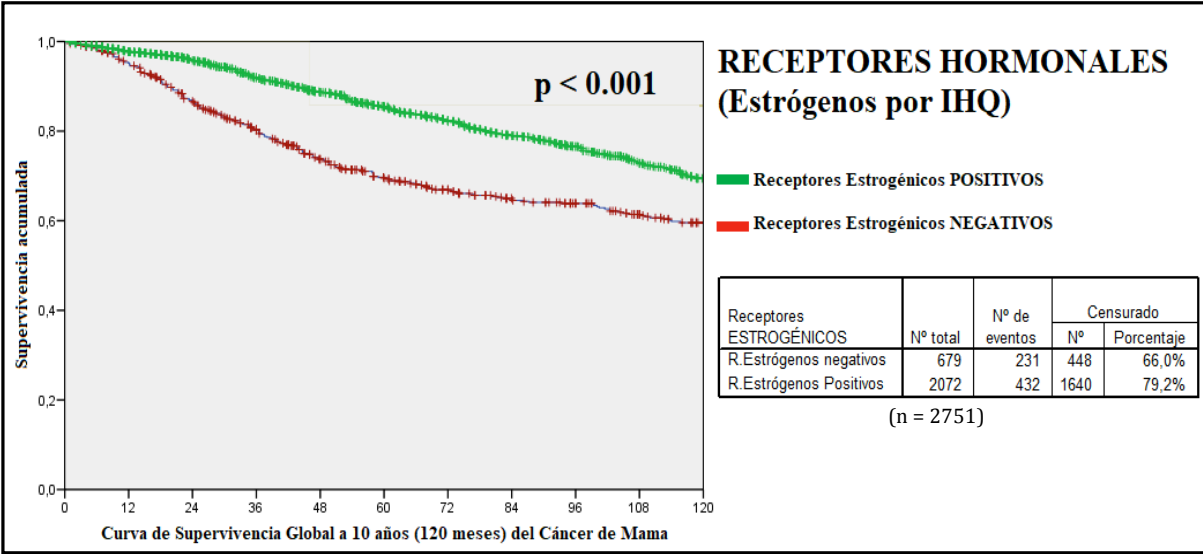


Figura 46. Supervivencia de la serie total de CM en relación con los receptores estrogénicos
Curvas de supervivencia global a 10 años

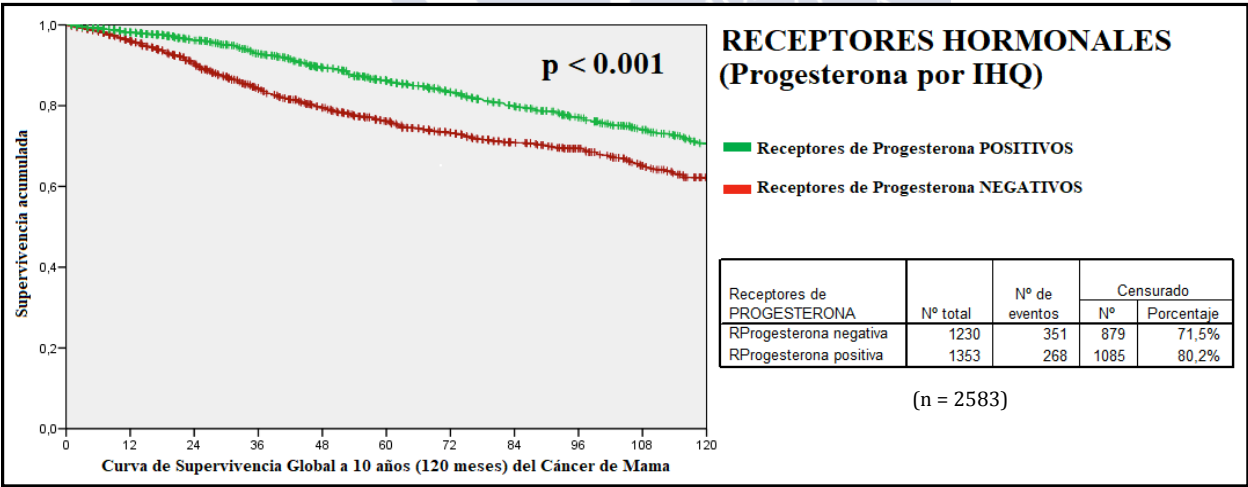


Figura 47. Supervivencia de la serie total de CM en relación con los receptores de progesterona
Curvas de supervivencia global a 10 años

En las figuras 48 y 49 se muestran las curvas de supervivencia global a 10 años en relación con la sobreexpresión de HER2 (mejor pronóstico para los HER2 negativos, $p < 0,002$) y con el índice de proliferación Ki67 (mejor pronóstico para índices bajos, $p < 0,001$).

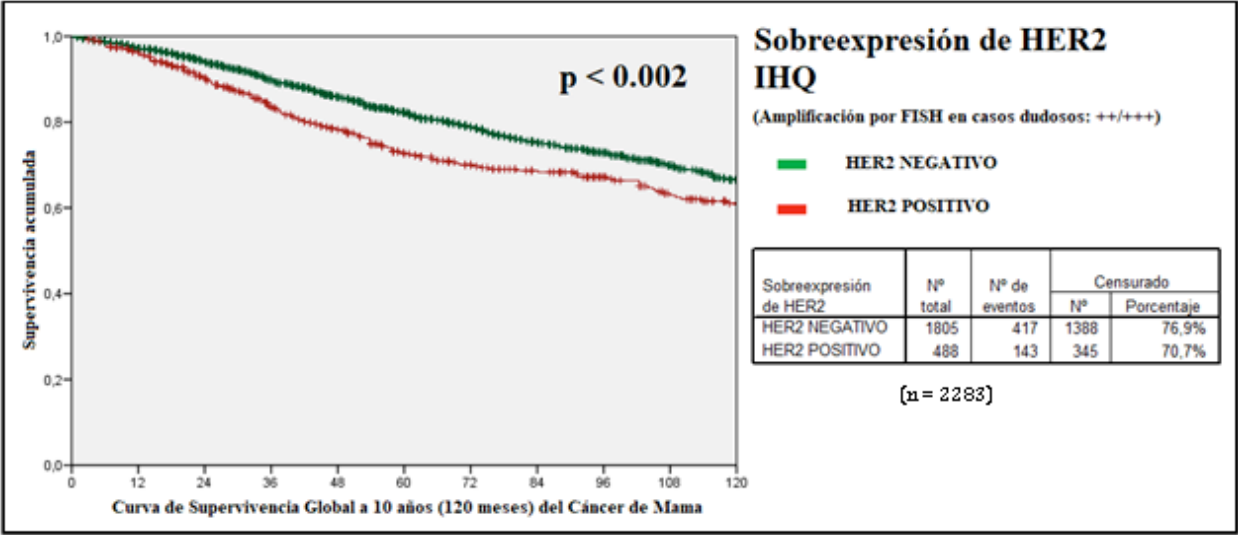


Figura 48. Supervivencia de la serie total de CM en relación con la sobreexpresión de HER2
Curvas de supervivencia global a 10 años

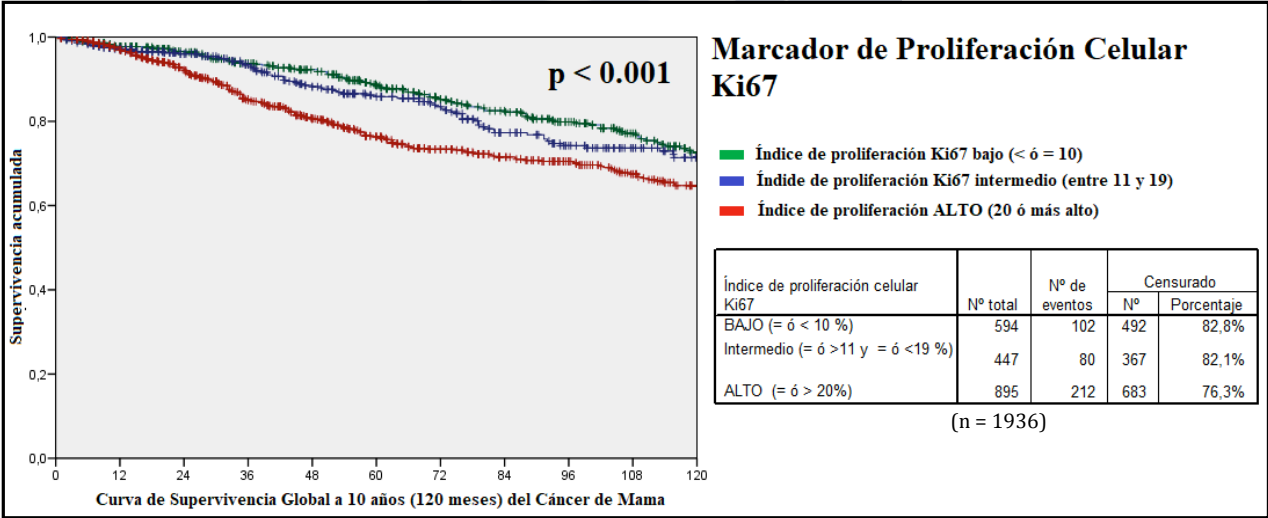


Figura 49. Supervivencia de la serie total de CM en relación con el índice de proliferación Ki67
Curvas de supervivencia global a 10 años

En la tabla 40 se exponen los subtipos moleculares de la serie global. Nuestros hallazgos son coherentes con lo publicado en la literatura científica. No obstante, pensamos que un porcentaje significativo de CM infiltrantes con RH positivos (sobre todo los pertenecientes a mujeres de edad avanzada) no se les ha completado el estudio IHQ con los otros marcadores (HER2 y Ki67). Estamos convencidos que la mayoría de estos CM se corresponderían con subtipos Luminal A.

Tabla 40. Subtipos moleculares clasificados en función de métodos IHQ (RH, HER2 y Ki67)

SUBTIPOS MOLECULARES		Porcentaje	Nº de casos (n = 2062 CM)
LUMINAL A	LUMINAL A-like RE y RP (+), HER2 (-) y Ki67 bajo (<20%)	31 %	639 CM
LUMINAL B	LUMINAL B-like (HER2 positivo) RE (+) y RP (+/-), HER2 (+) y cualquier Ki67	13,7 %	283 CM
	LUMINAL B-like (HER2 negativo) RE (+), HER2 (-) y uno de los siguientes: • Ki67 alto (>20 %) o RP negativo/bajo	29,6 %	610 CM
HER2-enriquecido	HER2 POSITIVO (No luminal) RE y RP (-), HER2 (+)	9,6 %	197 CM
TIPO BASAL	TRIPLE NEGATIVO RE y RP (-), HER2 (-)	16,1 %	333 CM

Globalmente, podemos observar como los CM infiltrantes de tipo Luminal A y B tienen un mejor pronóstico que los subtipos HER2 positivo y los TN ($p < 0,001$) (n = 2034) (Figura 50).

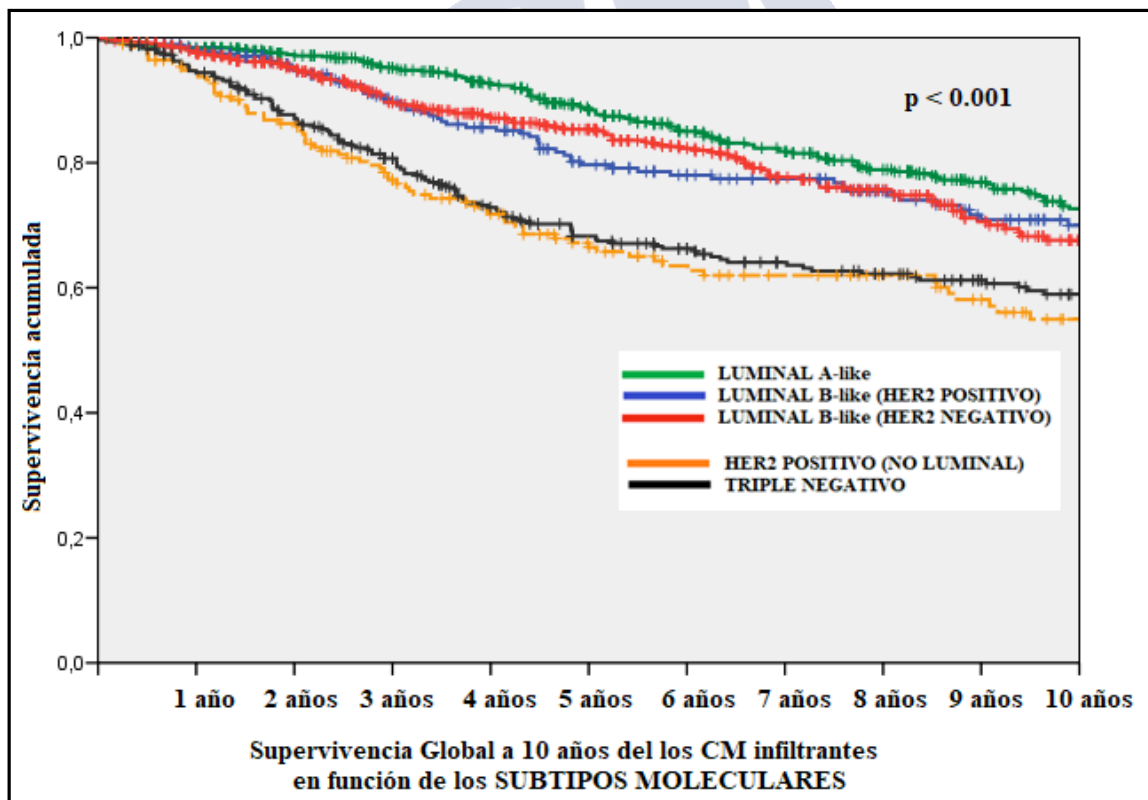


Figura 50. Supervivencia de CM en función del subtipo molecular
Curvas de supervivencia global a 10 años

En las figuras 51 y 52 se presentan las curvas de supervivencia global a 10 años de los CM infiltrantes en función del subtipo molecular y la época del diagnóstico. Al estratificar por épocas diagnósticas (1974-1999 vs. 2000-2020) observamos que los CM tipo HER2 positivo y TN se mantienen como los de peor pronóstico pero los CM HER2 positivos presentan una evolución positiva de su supervivencia. Antes del año 2000 su pronóstico era incluso peor que los CM TN. Sin embargo, recientemente (2000-2020) los porcentajes de supervivencia han mejorado y esto se debe a las nuevas terapias basadas en anticuerpos monoclonales diseñadas contra una diana específica (proteína HER2), tales como el trastuzumab o el pertuzumab.

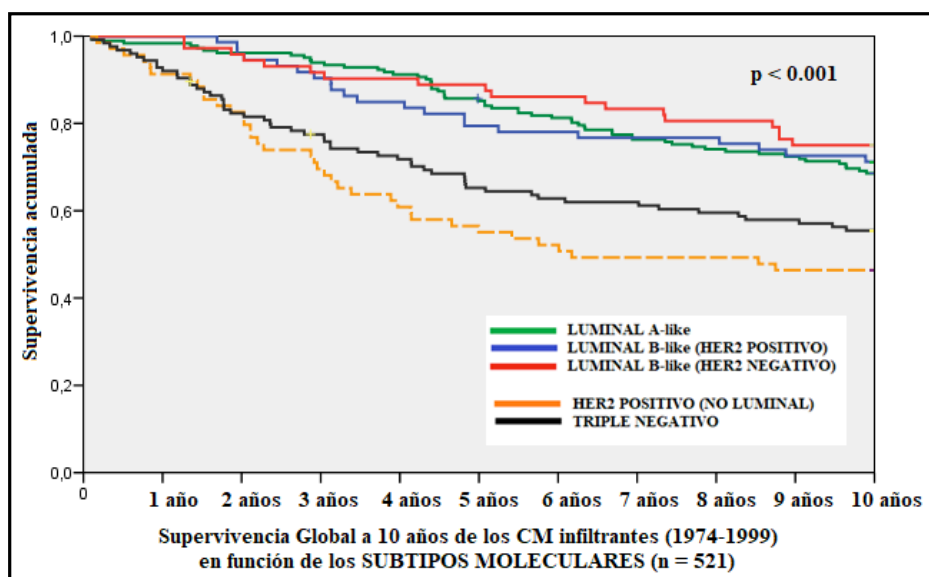


Figura 51. Supervivencia de los CM infiltrantes <2000 en función del subtipo molecular
Curvas de supervivencia global a 10 años, CM infiltrantes diagnosticados antes del año 2000

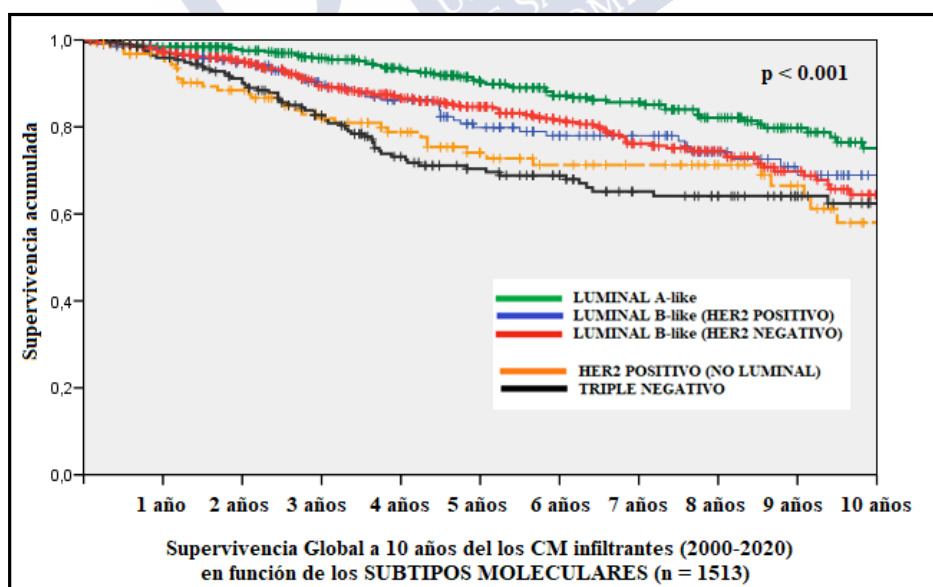


Figura 52. Supervivencia de los CM infiltrantes ≥ 2000 en función del subtipo molecular
Curvas de supervivencia global a 10 años, CM infiltrantes diagnosticados a partir del año 2000

Los 3635 CM femeninos estudiados en nuestra serie corresponden a un total de 3424 mujeres diagnosticadas de CM. Un 6,3% de estas mujeres (n = 216) fueron diagnosticadas de un CM bilateral, mientras que el 93,7% (n = 3208) mujeres fueron CM unilaterales. Globalmente, la edad media al diagnóstico de los CM unilaterales es más alta que la de los bilaterales considerados en su conjunto (57,6 vs. 55,2 años) y esta diferencia alcanza significación estadística (p = 0,001) (Tabla 41).

Tabla 41. Bilateralidad: Porcentajes y edad media de CM bilaterales/unilaterales femeninos

	Nº de casos	Porcentaje	Edad Media (DS)	Nivel de significación
Serie TOTAL 3635 CM diagnosticados en un total de 3424 mujeres	CM UNILATERAL (n = 3208)	93,7 % (n = 3208 mujeres)	57,58 años (13,87)	p = 0,001
	CM BILATERAL (n = 427)	6,3 % (n = 216 mujeres)	55,21 años (13,38)	

Nota. En 5 mujeres desconocemos la edad del CM 1º (CM Bilateral)

Del total de 3424 mujeres con CM, 216 presentaron CM bilaterales. En 55 de ellas el CM bilateral fue síncrono (en el momento del diagnóstico), lo que representa el 1,6% del total. En el 4,7% (161 mujeres) la enfermedad afectó a ambas mamas de manera asincrónica (Tabla 42). Estos porcentajes tan altos de bilateralidad si se comparan con otras series publicadas en la literatura se podrían explicar por el largo seguimiento de nuestra serie.

Tabla 42. Bilateralidad: Edad media (DS) de presentación del CM

Serie TOTAL (3424 mujeres con CM)	Porcentaje (nº de mujeres)	Edad media (DS) en el momento del diagnóstico del CM		
CM UNILATERAL	93,7 % (n = 3208)	57,58 años (13,87)		
CM BILATERAL	6,3 % (n = 216)	CM ASÍNCRONO 4,7 % (n = 161)	CM PRIMARIO (n = 156)	49,56 años (12,02)
			CM SECUNDARIO (n = 161)	58,37 años (12,84)
		CM SÍNCRONO 1,6 % (n = 55)		58,60 años (13,42)

Nota: En 5 mujeres desconocemos la edad del CM 1º (CM Bilateral Asíncrono)

En la tabla 43 se muestran las edades del CM primario y secundario en las 216 mujeres con CM bilateral. En gris se señalan los CM síncronos. De los primeros años del estudio desconocemos la edad al diagnóstico del primer CM en 5 de las mujeres diagnosticadas de CM bilateral.

Tabla 43. CM bilateral: edad de los CM primario y secundario en el momento del diagnóstico

CM BILATERAL			CM BILATERAL			CM BILATERAL			CM BILATERAL			CM BILATERAL		
Caso n°	CM 1°	CM 2°	Caso n°	CM 1°	CM 2°	Caso n°	CM 1°	CM 2°	Caso n°	CM 1°	CM 2°	Caso n°	CM 1°	CM 2°
1	28	29	51	42	50	101	49	65	151	59	59	201	76	76
2	28	33	52	42	50	102	49	70	152	59	64	202	78	78
3	30	33	53	42	51	103	50	50	153	59	67	203	78	82
4	30	38	54	42	52	104	50	64	154	59	70	204	79	79
5	31	33	55	42	53	105	50	80	155	60	60	205	79	79
6	31	33	56	42	53	106	51	51	156	60	67	206	80	80
7	32	35	57	43	48	107	51	52	157	60	74	207	80	86
8	32	39	58	43	51	108	51	53	158	61	61	208	81	81
9	33	37	59	43	60	109	51	55	159	61	61	209	81	86
10	33	59	60	43	64	110	51	58	160	61	63	210	82	82
11	34	39	61	44	46	111	51	67	161	61	68	211	83	83
12	34	43	62	44	51	112	51	69	162	61	89	212	¿?	63
13	34	44	63	44	53	113	52	52	163	62	62	213	¿?	72
14	34	53	64	44	56	114	52	53	164	62	62	214	¿?	74
15	34	61	65	44	64	115	52	54	165	62	64	215	¿?	77
16	35	40	66	44	65	116	52	54	166	62	64	216	¿?	83
17	35	40	67	44	71	117	52	55	167	62	66			
18	35	40	68	44	80	118	52	55	168	63	63			
19	35	45	69	45	45	119	52	56	169	63	65			
20	35	45	70	45	45	120	52	57	170	63	65			
21	36	36	71	45	54	121	52	64	171	63	67			
22	36	41	72	45	54	122	53	55	172	63	68			
23	36	47	73	45	62	123	53	57	173	64	69			
24	36	49	74	45	64	124	54	54	174	65	65			
25	36	59	75	46	46	125	54	54	175	66	66			
26	37	37	76	46	46	126	54	54	176	66	66			
27	37	37	77	46	46	127	54	56	177	66	71			
28	37	42	78	46	46	128	54	56	178	66	74			
29	37	44	79	46	47	129	54	57	179	66	78			
30	37	44	80	46	48	130	54	59	180	67	67			
31	37	47	81	46	49	131	54	62	181	67	68			
32	38	38	82	46	50	132	54	73	182	67	72			
33	38	40	83	47	47	133	55	55	183	68	71			
34	38	56	84	47	47	134	55	58	184	69	69			
35	39	43	85	47	52	135	55	60	185	69	70			
36	39	45	86	47	53	136	55	67	186	69	77			
37	39	55	87	47	55	137	56	65	187	70	70			
38	40	41	88	48	48	138	56	69	188	70	70			
39	40	42	89	48	48	139	56	69	189	70	77			
40	40	46	90	48	53	140	56	73	190	71	78			
41	40	47	91	48	53	141	57	57	191	72	85			
42	40	47	92	48	58	142	57	57	192	72	85			
43	40	54	93	48	59	143	57	58	193	74	74			
44	40	55	94	48	61	144	57	58	194	74	74			
45	40	58	95	49	49	145	57	59	195	74	78			
46	41	41	96	49	49	146	57	66	196	74	78			
47	41	43	97	49	49	147	57	71	197	74	86			
48	41	44	98	49	55	148	58	58	198	75	76			
49	42	42	99	49	57	149	58	62	199	76	76			
50	42	44	100	49	60	150	58	63	200	76	76			

En la tabla 44 se muestran todas las mujeres diagnosticadas de cánceres múltiples (n = 234). Los 3635 CM femeninos estudiados en nuestra serie corresponden a un total de 3424 mujeres diagnosticadas de CM. Como observamos previamente, el 6,3% de estas mujeres (n = 216) fueron diagnosticadas de un CM bilateral. Con independencia de que las enfermas hubieran sido diagnosticadas de un CM (uni o bilateral), el 6,8% de ellas (n = 234) fueron diagnosticadas al menos de otra neoplasia maligna diferente al CM. El adenocarcinoma colorrectal fue el más prevalente (n = 50), seguido de los CO (n = 23) y de los carcinomas basocelulares (n = 16). Destacan otros tumores asociados al CM, también por su prevalencia: adenocarcinoma de endometrio (n = 14), carcinoma transicional de vejiga (n = 14), linfoma (n = 13), leucemia (n = 13), cáncer de pulmón (n = 13, con diferentes subtipos), adenocarcinoma de riñón (n = 12), carcinoma papilar de tiroides (n = 12), carcinomas escamosos infiltrantes cutáneos (n = 11), melanoma (n = 10), adenocarcinoma gástrico (n = 10) y angiosarcomas de mama (n = 8).

Tabla 44. Cánceres múltiples de la serie de CM femenino

3635 CM diagnosticados en un total de 3424 mujeres		Nº de enfermas de CM con Otras Neoplasias Malignas		PORCENTAJE
Serie TOTAL (n = 3424 enfermas de CM)		234		6,8 %

CM	Otros Cánceres			Nº de casos	Porcentaje
CM ÚNICO	Carcinoma COLORECTAL			40	17,1 %
CM Bilateral	Carcinoma COLORECTAL			1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma COLORECTAL		Adenocarcinoma de ENDOMETRIO	2	0,9 %
CM Bilateral	Carcinoma COLORECTAL		Carcinoma Escamoso PULMÓN	1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma COLORECTAL		Adenocarcinoma PULMÓN	1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma COLORECTAL		C. OVARIO	2	0,9 %
CM Bilateral	Carcinoma COLORECTAL		LEUCEMIA	1	0,4 %
CM Bilateral	Carcinoma COLORECTAL		C. Papilar de TIROIDES	1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma COLORECTAL		Adenocarcinoma Ampolla de VATER	1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma de OVARIO			21	9,0 %
CM ÚNICO	LINFOMA			11	4,7 %
CM ÚNICO	LINFOMA	MELANOMA	Adenoma Pleomorfo de Parótida	1	0,4 %
CM ÚNICO	LINFOMA GÁSTRICO		Carcinoma Papilar TIROIDES	1	0,4 %
CM Bilateral	LINFOMA DE COLON			1	0,4 %
CM ÚNICO	LEUCEMIA			10	4,3 %
CM Bilateral	LEUCEMIA			1	0,4 %
CM Bilateral	LEUCEMIA		Carcinoma Papilar RIÑÓN	1	0,4 %
CM ÚNICO	POLICITEMIA VERA			2	0,9 %
CM Bilateral	TROMBOCITEMIA ESENCIAL			1	0,4 %
CM Bilateral	Adenocarcinoma ENDOMETRIO			3	1,3 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma ENDOMETRIO		Carcinoma BASOCELULAR	3	1,3 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma ENDOMETRIO		Oncocitoma RIÑÓN	1	0,4 %
CM Bilateral	Adenocarcinoma ENDOMETRIO		Adenocarcinoma GÁSTRICO	1	0,4 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma ENDOMETRIO		MELANOMA	1	0,4 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma ENDOMETRIO		Carcinoma Escamoso VULVA	1	0,4 %
CM ÚNICO	SARCOMA de ENDOMETRIO			2	0,9 %

CM Bilateral	Tumor Mulleriano Mixto de ÚTERO	1	0,4 %
CM ÚNICO	LEIOMIOSARCOMA de ÚTERO	1	0,4 %
CM ÚNICO	Angiomixoma VULVAR Agresivo	1	0,4 %
CM ÚNICO	CARCINOMA PULMÓN	8	3,4 %
CM ÚNICO	CARCINOMA PULMÓN MELANOMA	1	0,4 %
CM ÚNICO	CARCINOMA PULMÓN (CARCINOIDE)	1	0,4 %
CM ÚNICO	TURMOLETS (3 Tumores CARCINOIDES TÍPICOS) PULMÓN	1	0,4 %
CM ÚNICO	MESOTELIOMA PLEURAL	1	0,4 %
CM ÚNICO	CARCINOMA TIROIDES (C. PAPILAR)	8	3,4 %
CM Bilateral	CARCINOMA TIROIDES (C. PAPILAR)	1	0,4 %
CM ÚNICO	CARCINOMA TIROIDES (C. PAPILAR) Carcinoma BASOCELULAR	1	0,4 %
CM ÚNICO	CARCINOMA TIROIDES (C. FOLICULAR)	1	0,4 %
CM ÚNICO	CARCINOMA TIROIDES (MEDULAR) Carcinoma BASOCELULAR	1	0,4 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma GÁSTRICO	7	3,0 %
CM Bilateral	Adenocarcinoma GÁSTRICO	2	0,9 %
CM ÚNICO	CARCINOMA DE CAVUM	1	0,4 %
CM ÚNICO	TUMOR CEREBRAL (GLIOMA)	1	0,4 %
CM ÚNICO	EPENDIMOMA MIXOPAPILAR DEL FILIUM TERMINALE	1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma Transicional de VEJIGA	11	4,6 %
CM Bilateral	Carcinoma Transicional de VEJIGA	1	0,4 %
CM Bilateral	Carcinoma Transicional de VEJIGA Carcinoma BASOCELULAR	1	0,4 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma RIÑÓN	9	3,8 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma RIÑÓN Carcinoma BASOCELULAR	1	0,4 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma de PÁNCREAS	5	2,1 %
CM ÚNICO	Adenocarcinoma de VESÍCULA BILIAR	3	1,3 %
CM ÚNICO	Adenocarc. de VESÍCULA BILIAR Carcinoma BASOCELULAR	1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma Escamoso de ESÓFAGO	1	0,4 %
CM ÚNICO	Tumor CARCINOIDE Retroperitoneal	1	0,4 %
CM ÚNICO	HEPATOCARCINOMA (VHC)	1	0,4 %
CM ÚNICO	ANGIOSARCOMA DE MAMA	3	1,3 %
CM Bilateral	ANGIOSARCOMA DE MAMA (Síndrome de Stewart-Treves)	2	0,9 %
CM ÚNICO	ANGIOSARCOMA DE MAMA Carcinoma Escamoso de PIEL	1	0,4 %
CM Bilateral	ANGIOSARCOMA DE MAMA	2	0,9 %
CM ÚNICO	FEOCROMOCITOMA	1	0,4 %
CM ÚNICO	ADENOCARCINOMA de PARÓTIDA	1	0,4 %
CM ÚNICO	TUMOR FILODES MALIGNO DE MAMA	1	0,4 %
CM ÚNICO	SARCOMA	5	2,1 %
CM ÚNICO	Carcinoma ESCAMOSO de VULVA	1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma ADENOCARCINOMA INFILTRANTE de CÉRVIX	1	0,4 %
CM ÚNICO	Carcinoma ESCAMOSO INFILTRANTE de CÉRVIX UTERINO	5	2,1 %
CM ÚNICO	Carcinoma ESCAMOSO INFILTRANTE de PIEL	8	3,4 %
CM Bilateral	Carcinoma ESCAMOSO INFILTRANTE de PIEL	1	0,4 %
CM ÚNICO	MELANOMA	6	2,6 %
CM Bilateral	MELANOMA	1	0,4 %
CM ÚNICO	MELANOMA Carcinoma BASOCELULAR	1	0,4 %
CM Bilateral	Carcinoma BASOCELULAR	4	1,7 %
CM ÚNICO	Carcinoma BASOCELULAR Carcinoma ESCAMOSO Infiltrante de PIEL	1	0,4 %
RECuento TOTAL DE CÁNCERES MÚLTIPLES (INCLUYE AL MENOS UN CÁNCER DE MAMA)		234	100 %

Para estudiar la forma de presentación (primera localización) de la recidiva sistémica estudiamos una serie de enfermas con CM (n = 504) que ya tenían enfermedad diseminada (Tabla 45). Las metástasis óseas solitarias fueron la forma más frecuente: un tercio de los casos se presentaron de esta manera. Un 18% se presentaron como metástasis pulmonares o pulmonares/pleurales de manera aislada. Las metástasis exclusivamente hepáticas se observaron en el 8% de las enfermas. En un 13% de los casos la forma de presentación de la enfermedad diseminada incluía 3 o más localizaciones diferentes. La metástasis cerebral única como forma de presentación se observó en el 4% de las mujeres con enfermedad diseminada.

Tabla 45. Patrón de metastatización: forma de presentación de la recidiva sistémica

PRIMERA LOCALIZACIÓN (RECIDIVA SISTÉMICA)	Nº de casos	Porcentaje
MÚLTIPLES LOCALIZACIONES (3 o más)	64	12,7 %
Metástasis ÓSEAS	161	31,9 %
Metástasis MÉDULA ÓSEA	3	0,6 %
Metástasis ÓSEAS + PLEURA/DERRAME PLEURAL	3	0,6 %
Metástasis ÓSEAS + PULMÓN	8	1,6 %
Metástasis ÓSEAS + HÍGADO	18	3,6 %
Metástasis ÓSEAS + GANGLIOS LINFÁTICOS SUPRACLAVICULARES	2	0,4 %
Metástasis ÓSEAS + GANGLIOS LINF. AXILALES CONTRALATERALES	1	0,2 %
Metástasis ÓSEAS + GANGLIOS LINFÁTICOS MEDIASTÍNICOS	3	0,6 %
Metástasis ÓSEAS + RECIDIVA LOCOREGIONAL	3	0,6 %
Metástasis ÓSEAS + PROGRESIÓN CUTÁNEA	2	0,4 %
Metástasis PULMÓN	46	9,1 %
Metástasis PULMÓN/PLEURA	44	8,7 %
Metástasis PULMÓN + GANGLIOS LINFÁTICOS	9	1,8 %
Metástasis PULMÓN + CEREBRO	3	0,6 %
Metástasis PULMÓN + HÍGADO	1	0,2 %
Metástasis PULMÓN + GLÁNDULA SUPRARRENAL	1	0,2 %
LINFANGITIS PULMÓN + DERRAME PERICÁRCICO	1	0,2 %
LINFANGITIS PULMÓN + DERRAME PERICÁRCICO + PIEL	1	0,2 %
Metástasis DERRAME PLEURAL + GANGLIO LINF. SUPRACLAVICULAR	2	0,4 %
Metástasis MASA MEDIASTINO	4	0,8 %
Metástasis HÍGADO	39	7,7 %
Metástasis HÍGADO + GANGLIOS LINFÁTICOS MESENTÉRICOS	3	0,6 %
Metástasis HÍGADO + CEREBRO	1	0,2 %
Metástasis HÍGADO + RECIDIVA LOCOREGIONAL	1	0,2 %
Metástasis CEREBRO	20	4,0 %
Metástasis PIEL/TEJIDOS BLANDOS	13	2,6 %
Metástasis GANGLIO LINFÁTICO	23	4,6 %
Metástasis GANGLIO LINFÁTICO LINFÁTICO AXILAR + PIEL	1	0,2 %
Metástasis ÓRGANOS GINECOLÓGICOS	2	0,4 %
Metástasis OVARIO + PERITONEO	4	0,8 %
Metástasis PERITONEO/RETROPERITONEO	7	1,4 %
Metástasis PERITONEO/PÁNCREAS	1	0,2 %
Metástasis APARATO GASTROINTESTINAL	3	0,6 %
Metástasis GLÁNDULAS SUPRARRENALES	1	0,2 %
Metástasis CORAZÓN (Aurícula)	1	0,2 %
Patrón DESCONOCIDO	1	0,2 %
TOTAL DE ENFERMAS CON CM METASTÁSICO ESTUDIADOS	504	100 %

Para estudiar el patrón de diseminación del CM estudiamos la serie de enfermas de CM con enfermedad diseminada (n = 512) (Tabla 48). En esta tabla podemos observar que el 25% de las enfermas (una de cada cuatro) presentaron metástasis simultáneas viscerales y óseas. Si bien las metástasis viscerales (pulmón y/o hepáticas) se presentaron de manera aislada sólo en un 18,8% de las enfermas, las metástasis viscerales afectaron al 70,4%. Las metástasis óseas aisladas se diagnosticaron en el 13,5% de las enfermas; no obstante, el 60,9% presentaron metástasis óseas. Solamente el 2,5% de las enfermas de CM presentaron metástasis cerebrales de manera aislada; pero se pudo confirmar la afectación del sistema nervioso central en el 15,7% del total de mujeres con CM diseminado.

Tabla 46. Patrón de metastatización: forma de diseminación metastásica

PATRÓN DE DISEMINACIÓN METASTÁSICA (RECIDIVA SISTÉMICA)	Nº de casos	Porcentaje
METÁSTASIS VISCERALES Y ÓSEAS	129	25,2 %
METÁSTASIS VISCERAL	96	18,8 %
METÁSTASIS ÓSEAS	69	13,5 %
METÁSTASIS VISCERALES, ÓSEAS Y GANGLIONARES	35	6,8 %
METÁSTASIS VISCERALES, ÓSEA Y CEREBRO	25	4,9 %
METÁSTASIS VISCERALES, ÓSEA, GANGLIONAR Y PIEL	23	4,5 %
METÁSTASIS VISCERALES Y GANGLIONAR	19	3,7 %
METÁSTASIS VISCERALES Y CEREBRO	17	3,3 %
METÁSTASIS CEREBRO	13	2,5 %
METÁSTASIS ÓSEAS Y GANGLIONAR	9	1,8 %
METÁSTASIS ÓSEAS Y CEREBRO	7	1,4 %
METÁSTASIS VISCERALES, ÓSEAS, GANGLIONARES Y CEREBRO	6	1,2 %
METÁSTASIS ÓSEAS, GANGLIONARES Y CEREBRO	4	0,8 %
METÁSTASIS VISCERALES, GANGLIONARES Y CEREBRO	4	0,8 %
METÁSTASIS GANGLIONARES	3	0,6 %
METÁSTASIS VISCERALES Y PIEL	3	0,6 %
METÁSTASIS ÓSEAS Y PIEL	3	0,6 %
METÁSTASIS VISCERALES, GANGLIONARES Y PIEL	3	0,6 %
METÁSTASIS CEREBRO Y GANGLIOS LINFÁTICOS EN EL MEDIASTINO	2	0,4 %
METÁSTASIS CEREBRO Y MÚLTIPLES GANGLIOS LINFÁTICOS	2	0,4 %
METÁSTASIS GANGLIONAR Y PIEL	1	0,2 %
METÁSTASIS ÓSEAS Y CARCINOMATOSIS PERITONEAL	1	0,2 %
METÁSTASIS SÓLO EN ENDOMETRIO	1	0,2 %
PROGRESIÓN IRRESECABLE	1	0,2 %
PATRÓN DE METÁSTASIS DESCONOCIDO/NO SE PUEDE PRECISAR	34	6,7 %
TOTAL DE ENFERMAS CON CM METASTÁSICO ESTUDIADOS	512	100 %

Nota. METÁSTASIS VISCERAL cuando estaba invadida alguna víscera, fundamentalmente hígado y/o pulmón.

Para estudiar el porcentaje de recidivas loco-regionales (RLR) se incluyeron todos los CM infiltrantes y los CM in situ que fueron seguidos durante al menos 10 años y también a aquellas enfermas de CM que fallecieron antes de este periodo de seguimiento y/o presentaron una RLR durante el mismo. De esta manera, construimos un grupo de enfermas de CM que nos va a servir posteriormente como referente para poder comparar y estudiar si existen diferentes porcentajes entre distintos subgrupos de enfermas de CM (hereditarios, familiares y esporádicos).

Los porcentajes de RLR alcanzaron el 8,9% en la serie de CM in situ y el 7,7% entre los CM infiltrantes durante dicho periodo de seguimiento (Tablas 47 y 48).

Tabla 47. Recidiva loco-regional del CM in situ

RECIDIVA LOCO-REGIONAL DEL CM IN SITU	Nº de CASOS	Porcentaje
AUSENCIA	173	91,1 %
RECIDIVA LOCO-REGIONAL	17	8,9 %
SERIE DE CARCINOMAS DE MAMA IN SITU	190	100 %

Tabla 48. Recidiva loco-regional del CM infiltrante

RECIDIVA LOCO-REGIONAL DEL CM INFILTRANTE	Nº de CASOS	Porcentaje
AUSENCIA	2132	91, %
RECIDIVA LOCO-REGIONAL	178	7,7 %
PROGRESIÓN TRAS CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA	7	0,3 %
NO SE LLEGÓ A ESTIRPAR EL TUMOR	3	0,1 %
SERIE DE CARCINOMAS DE MAMA INFILTRANTES	2320	100 %

5.2. SERIE DE ANGIOSARCOMAS MAMARIOS

Del total de los 5000 CM de nuestra serie, un total de 12 neoplasias malignas de mama fueron clasificadas como angiosarcomas mamarios: 3 angiosarcomas primarios y 9 secundarios (7 post-RT y 2 asociados a linfedema crónico -síndrome de Stewart-Treves-) (Tabla 49). Los angiosarcomas suponen el 0,24% de las neoplasias mamarias malignas. Así, podemos afirmar que se diagnostica alrededor de un angiosarcoma mamario por cada 400 CM.

Tabla 49. Serie de angiosarcomas de mama: porcentaje y proporción

SERIE ANGIOSARCOMAS DE MAMA	Angiosarcomas en relación con todas las neoplasias malignas mamarias (n = 5000)	
	Porcentaje	Proporción angiosarcoma/CM
Angiosarcomas mamarios (n = 12)	0,24 %	1 de cada 400 CM
Angiosarcomas primarios (Mujeres) (n = 3)	0,06 %	1 de cada 1666 CM
Angiosarcomas post-RT (Mujeres) (n = 6)	0,12 %	1 cada 800 CM
Síndrome de Stewart-Treves (Mujeres) (n = 2)	0,04 %	1 de cada 2500 CM
Angiosarcoma post-RT (Varón) (n = 1)	0,02 %	1 de cada 5000 CM

La edad media al diagnóstico del angiosarcoma fue de 66,5 años: siendo 28 años la presentación de la enferma más joven (angiosarcoma primario) y 91 años el de mayor edad (angiosarcoma post-RT en un varón). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de presentación y el tipo de angiosarcoma (Tabla 50).

Tabla 50. Edad en el momento del diagnóstico del angiosarcoma de mama

	Nº de casos	Edad Media	Desviación Estándar	Edad mínima	Edad Máxima	Nivel de significación
Angiosarcoma primario (Mujeres)	3	50 años	19,7	28 años	66 años	p > 0,05
Angiosarcoma post-RT (Mujeres)	6	70,7 años	13,2	52 años	86 años	
Síndrome de Stewart-Treves (Mujeres)	2	66,5 años	24,7	49 años	84 años	
Angiosarcoma post-RT (Varón)	1	91 años	-	91 años		
SERIE TOTAL	12	66,5 años	18,5	28 años	91 años	

El intervalo medio entre el diagnóstico del CM y el de los angiosarcomas secundarios fue de 106,1 meses (DS 46), oscilando entre los 3 años y 11 meses (para el de menor tiempo) y los 12 años y 10 meses (para el de mayor intervalo) (Tablas 51 y 52). No resultó significativa la diferencia entre los distintos tipos de angiosarcoma y el intervalo de latencia.

Tabla 51. Intervalo entre el diagnóstico del CM y del angiosarcoma secundario de mama

	Nº de casos	Intervalo CM - Angiosarcoma: media (DS)	Nivel de significación
Angiosarcoma post-RT (Mujeres)	6	109,5 meses (53,9)	p > 0,05
S. de Stewart-Treves (Mujeres)	2	81 meses (12,7)	
Angiosarcoma post-RT (Varón)	1	136 meses	
SERIE TOTAL	9	106,1 meses (DS 46)	

Tabla 52. Edad diagnóstico CM-angiosarcoma y presentación clínica de angiosarcoma mamario

	Nº	Edad al diagnóstico		Intervalo	Presentación clínica del angiosarcoma
		CM	Angiosarcoma		
Angiosarcoma post-RT N = 6 mujeres	1	36 años	57 años	7 años y 4 meses	Engrosamiento cutáneo en mama izquierda (CSI, sobre la cápsula de la prótesis de mama). No se observan imágenes nodulares.
	2	36 años	52 años	15 años y 10 meses	Hematoma en profundidad en mama izquierda (sobre la cápsula de la prótesis de mama). Antecedente oncológico: CM Bilateral a los 36 (izquierda) y 41 años (derecha).
	3	68 años	74 años	5 años y 8 meses	Nódulo palpable en mama derecha (sobre cicatriz de tumorectomía). Antecedente oncológico: CM Bilateral a los 61 (izquierda) y 68 años (derecha).
	4	69 años	78 años	9 años y 2 meses	Induración y enrojecimiento de la piel de la mama con un área excrecente periareolar.
	5	73 años	77 años	3 años y 11 meses	Retracción cutánea en la cicatriz a los 2 años de la cirugía de la mama izquierda (CSE). Dos años más tarde aparece sobre la piel de la misma zona una mácula rojo-azulada.
	6	73 años	86 años	12 años y 10 meses	Máculas rojo-azuladas en piel de la mama derecha.
Síndrome de Stewart-Treves N = 2 mujeres	7	42 años	49 años	6 años	Máculas rojo-azuladas en piel del brazo derecho con linfedema
	8	76 años	84 años	7 años y 6 meses	Máculas rojo-azuladas en piel del brazo izquierdo con linfedema
Angiosarcoma post-RT y linfedema crónico N = 1 varón	9	79 años	90 años	11 años y 2 meses	Nódulo palpable en miembro superior (brazo) derecho con leve linfedema. Otros antecedentes oncológicos: Cáncer de próstata a los 72 años.
Angiosarcoma primario N = 3 mujeres	10		28 años		Nódulo palpable en mama derecha (retroareolar).
	11		56 años		Mamoplastia de reducción previa. Nódulo palpable en mama izquierda (UCS).
	12		66 años		Traumatismo previo. Nódulo palpable en mama izquierda (CII)

Notas: CSI (cuadrante superior interno), CSE (cuadrante superior externo), UCS (unión cuadrantes superiores), CII (cuadrante inferior interno)

En cuanto a la presentación clínica, los angiosarcomas primarios se manifestaron como nódulos palpables, los síndromes de Stewart-Treves como máculas rojo-azuladas en el brazo con linfedema crónico postlinfadenectomía y los angiosarcomas postirradiación se presentaron de una forma más variada (engrosamiento/retracción cutánea, mácula, eritema, hematoma, nódulo palpable...) (Tabla 52).

La historia obstétrica y la edad de la menarquia no mostraron hallazgos de interés. Se observó mayor descendencia en las enfermas con angiosarcomas secundarios. Dos de las mujeres con angiosarcomas primarios eran nulíparas y la otra solo había tenido un hijo (Tabla 53). Sin embargo, sí que nos llamó la atención la intensa agregación familiar de cáncer (Tabla 53). Lamentablemente, hasta el momento solo se iniciaron estudios genéticos en dos de las 12 enfermas: en una de ellas el panel de genes asociados al CM resultó negativo (caso nº 12), se encontraron 2 mutaciones puntuales en el gen *CHEK2* y 2 en *PALB2* (caso nº 2) (Tabla 53).

Tabla 53. Angiosarcoma: Historia obstétrica y agregación familiar de cáncer (estudios genéticos)

	Nº Edad	M: Menarquia GPA Edad 1er parto	Agregación familiar de cáncer y estudios genéticos
Angiosarcoma post-RT N = 6 mujeres	1 57 años	M: 13 años G3P3A0 1er Parto: 26 años	10 hermanos: Hermano (CM 70); Hermano (Próstata); Hermano (Hepatocarcinoma y Ca. de células basales); Hermana (CM) Sobrina (CM 35) y Nieta (Meduloblastoma 3). Línea paterna: Padre (Hepatocarcinoma); 2 Tías (CM).
	2 52 años	M: 14 años G4P2A2 1er Parto: 29 años	Mutaciones encontradas: - Gen <i>CHEK2</i> : c.349A>G, p.Arg117Gly - Gen <i>PALB2</i> : exón4: c.1010T>C, p.Leu337Ser Línea paterna: Padre (Próstata); Tía (CM 47); Tío (Óseo). Línea materna: Tío (Próstata).
	3 74 años	M: 11 años G3P3A0 1er Parto: 23 años	Hermana (CM 70) y Hermana (CCR 67) Línea materna: Tía (CM)
	4 78 años	M: se desconoce G4P4A0	No refiere agregación familiar de cáncer
	5 77 años	M: 14 años G4P4A0 1er Parto: 31 años	Hija (Carcinoma microinfiltrante de conjuntiva + Adenoma hipófisis + LMC atípica) Línea paterna: Tía (Útero)
	6 86 años	M: se desconoce G4P4A0	Línea paterna: Padre (Próstata) y Tío (Leucemia)
S. de Stewart-Treves N = 2 mujeres	7 49 años	M: se desconoce G4P2A2	Hija (Tumor cerebral 18)
	8 84 años	M: 12 años G0P0A0	Hermana (CM Bilateral 38)
Angiosarcoma post-RT N = 1 varón	9 90 años	---	Línea materna: Madre (CM > 60)
Angiosarcoma primario N = 3 mujeres	10 28 años	M: 12 años G0P0A0	Línea materna: Tía (CCR)
	11 56 años	M: 12-13 años G1P1A0 1er Parto: 23 años	Línea paterna: Abuelo (Pulmón), Padre (Próstata) y Tío (Próstata)
	12 66 años	M: 12 años G0P0A0	Panel Genético Completo: NEGATIVO Hermano (Pulmón) y Hermano (CCR y Pulmón) Línea materna: Madre (CM > 50), 2 Tíos (CCR) y 1 Tía (CCR)

Notas: GPA (G: gestaciones, P: partos, A: abortos); CCR (carcinoma colorrectal), LMC (leucemia mieloide crónica).

Al tratarse de una enfermedad rara y al tener una forma de presentación heterogénea, con frecuencia hemos observado una serie de demoras y/o errores en el diagnóstico (Tabla 54).

Tabla 54. Demora y/o errores en el diagnóstico del angiosarcoma de mama

	Nº Edad	Error / Demora diagnóstica
Angiosarcoma post-RT N = 6 mujeres	1 57 años	Cuadro clínico de al menos 4 años de evolución: pequeña área eritematosa y piel a tensión, sobre cicatriz de mastectomía. Interpretado, por estudios de imagen, como capsulitis protésica (grado leve-moderada). Cuatro meses antes del diagnóstico se observa empeoramiento local del área descrita (extensión del hematoma superficial, enrojecimiento de toda la mama y aumento de la temperatura). Se interpreta como hematoma sobreinfectado, con buena respuesta clínica al tratamiento antibiótico. Persiste engrosamiento cutáneo en la mama izquierda, sin lesiones nodulares definidas. Se biopsia la piel y se retira la prótesis confirmándose el diagnóstico de angiosarcoma.
	2 52 años	Sospecha clínica inicial: rotura focal de la prótesis mamaria. El patólogo describe una proliferación vascular atípica y recomienda vigilancia estrecha para descartar un posible angiosarcoma de bajo grado, que se confirmó tras una recidiva 11 meses después del primer diagnóstico.
	3 74 años	Sospecha clínica inicial: recidiva del CM. No demora diagnóstica. Recidiva local del angiosarcoma a los 2 y 11 meses. No obstante, falleció libre de angiosarcoma por metástasis pulmonares del CM.
	4 78 años	Sospecha clínica inicial: carcinoma inflamatorio vs localmente avanzado. No demora diagnóstica
	5 77 años	Es posible que la retracción cutánea que apareció 2 años antes del diagnóstico definitivo de angiosarcoma (no se puede confirmar) ya pudiera estar en relación con las fases iniciales del angiosarcoma. ERROR: La biopsia previa a la mastectomía simple, que proporcionó el diagnóstico definitivo de angiosarcoma, fue informada erróneamente como recidiva del CM.
	6 86 años	Sospecha clínica de inicial: angiosarcoma. No demora diagnóstica
S. de Stewart-Treves N = 2 mujeres	7 49 años	Desconocemos este dato clínico
	8 84 años	Desconocemos este dato clínico
Angiosarcoma post-RT y linfedema crónico N = 1 varón	9 90 años	Desconocemos este dato clínico
Angiosarcoma primario N = 3 mujeres	10 28 años	Demora desde la primera consulta al diagnóstico histológico: 3 meses. Tamaño: 6,2 cm. Notó un crecimiento constante durante los últimos 3 meses.
	11 56 años	Demora desde la primera consulta al diagnóstico histológico: 14 meses. Tamaño: 4,5 cm. Notó un crecimiento rápido en las últimas 8 semanas. ERROR: Durante los meses previos al diagnóstico definitivo le habían realizadas varias biopsias que fueron etiquetadas como benignas.
	12 66 años	Demora desde la primera consulta al diagnóstico histológico: 6 meses. Tamaño: 1,7 cm. Notó un crecimiento rápido en las últimas 6 semanas.

Al estudiar el grado histológico de nuestra serie, la mayoría presentaban un alto grado histológico. El 50% de los angiosarcomas mamarios (6 de 12) fueron catalogados como angiosarcomas pobremente diferenciados (grado III) (Tabla 55).

Globalmente, su comportamiento fue muy agresivo, causando la muerte en 8 de los 12 casos de nuestra serie, con un rango de supervivencia que osciló entre los 3 y 19 meses; mostrando unas altas tasas de progresión local y a distancia. Una de las mujeres con angiosarcoma falleció por metástasis del CM previo. El tiempo de seguimiento de las mujeres supervivientes es demasiado corto como para poder sacar conclusiones definitivas (Tabla 55).

Tabla 55. Angiosarcoma de mama: grado histológico, sobrevida (meses) y causa de la muerte

	Nº Edad	Grado histológico	Estado al final del seguimiento Causa de la muerte	Sobrevida tras diagnóstico del angiosarcoma
Angiosarcoma postRT N = 6 mujeres con CM	1 57 años	Grado III	Falleció por el angiosarcoma. Progresión local de la enfermedad y metástasis pleurales y hepáticas	19 meses
	2 52 años	Grado I	Vive. Metástasis pleural del CM tratada con respuesta completa hace 12 años. En la actualidad, libre de enfermedad.	96 meses
	3 74 años	Grado III	Falleció por el CM. Metástasis pulmón (del CM).	113 meses
	4 78 años	Grado III	Falleció por el angiosarcoma. Progresión local de la enfermedad.	7 meses
	5 77 años	Grado III	Falleció por el angiosarcoma. Progresión local de la enfermedad.	14 meses
	6 86 años	Grado III	Falleció por el angiosarcoma. Progresión local y metástasis al músculo de la cara.	16 meses
S. de Stewart-Treves N = 2 mujeres con CM	7 49 años	Grado II	Falleció por el angiosarcoma. Progresión local y metástasis pulmonares.	9 meses
	8 84 años	Grado I	Falleció por el angiosarcoma. Progresión local de la enfermedad.	19 meses
Angiosarcoma postRT y linfedema crónico N = 1 varón con CM	9 90 años	Grado III	Falleció por el angiosarcoma Progresión local de la enfermedad.	3 meses
Angiosarcoma primario N = 3 mujeres	10 28 años	Grado II	Vive. Libre de enfermedad.	3 meses
	11 56 años	Grado II	Falleció por el angiosarcoma. Progresión local y metástasis hepáticas.	14 meses
	12 66 años	Grado I	Vive. Libre de enfermedad.	8 meses

5.3. SERIE DE CÁNCERES DE MAMA MASCULINOS

Del total de los 5000 CM de nuestra serie, 71 hombres fueron diagnosticados de CM. Sin embargo, aquí hemos de corregir este porcentaje de casos de CM masculinos sobre el total de CM, ya que hemos introducido de manera intencionada dos sesgos que hemos podido controlar para estudiar la incidencia real: 1) Por una parte, habíamos incluido algunos CM del varón diagnosticados fuera de nuestra área sanitaria; 2) Y por otra, en uno de los Hospitales de Vigo (Povisa) hemos incluido a todos los CM masculinos y solo a un porcentaje significativo de CM femeninos. Controlados y corregidos ambos sesgos: la incidencia real del CM del varón en nuestra serie fue del 0,9%. Podemos decir que se diagnostica aproximadamente 1 CM en el hombre por cada 100 CM (Tabla 56).

Tabla 56. Serie de CM masculinos

	CM Mama Masculinos en relación con todas las neoplasias malignas mamarias (n = 5000)	
	Porcentaje real tras eliminación de sesgos	Proporción CM Masculino vs. CM Femenino
CM DEL VARÓN (n = 71)	0,9 %	+/- 1 de cada 100 CM

Estudiamos a un total de 71 hombres con carcinoma primario de mama: 68 fueron diagnosticados de CM unilateral y los otros 3 de CM bilateral (total de CM masculinos = 74). Además de los 71 hombres con CM primario, pudimos incluir otros 4 tumores malignos (no carcinomas), que se correspondían con: dos sarcomas primarios de mama (histiocitoma fibroso maligno y sarcoma de Kaposi), un caso de metástasis en la mama de origen gástrico y un caso de un carcinoma cutáneo anexial microquístico o carcinoma esclerosante del ducto ecrino localizado en la mama (Tabla 57).

La edad media de la serie total de 78 cánceres fue de 68,8 años (DS 9,8), siendo la presentación del enfermo más joven de 41 años y 90 años la del de mayor edad (Tabla 57). En la tabla 58 se muestran las edades medias al diagnóstico de los distintos subtipos histológicos.

Tabla 57. Edades medias de presentación del CM en el varón

TIPOS HISTOLÓGICOS	nº de casos		EDAD MEDIA	DS	Rango
<i>Carcinoma primario de mama</i>	74	Infiltrantes (73)	69,0 años	9,6	41-90
		In situ (1)			
<i>Sarcomas primarios de mama</i>	2		65,5 años	12,0	57-74
<i>Metástasis en la mama</i>	1		78 años		
<i>Carcinoma anexial microquístico</i>	1		46 años		
Serie Total	78		68,8 años	9,8	41-90

Tabla 58. Edades medias de presentación de los subtipos histológicos de los CM primarios masculinos

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS	nº de casos	EDAD MEDIA	DS	Rango
CDI (NST)	64	69,9 años	9,0	47-90
Carcinomas papilares infiltrantes	2	69 años	16,9	56-74
Carcinomas micropapilares	2	65 años	12,7	57-81
Carcinoma cribiforme	1	66 años		
Carcinoma secretor	1	63 años		
Carcinoma mixto	1	70 años		
Enfermedad de Paget "clínico"	1	41 años		
Carcinoma lobulillar infiltrante	1	63 años		
Carcinoma ductal in situ	1	69 años		
Serie Total	74	69,0 años	9,6	41-90

Conocemos el motivo de consulta de 68 de los 74 CM primarios (Tabla 59). Todos los CM fueron sintomáticos, siendo el bulto en la mama el motivo de consulta más común (84%). En casi el 25% de los casos el bulto presentaba además retracción cutánea del pezón o de la areola y en ocasiones ulceración de la piel. En 2 casos (3%) el CM fue diagnosticado tras descubrir previamente metástasis (Estadio IV). Solo en dos casos (3%) los CM fueron hallazgos incidentales al estudiar a los enfermos por motivos relacionados con procesos no oncológicos. En la tabla 60 mostramos los hallazgos de la exploración de los 74 CM primarios masculinos. La palpación de un bulto fue el signo más frecuente, seguido del bulto con retracción cutánea del pezón y/o de la areola.

Tabla 59. Motivo de consulta de nuestra serie de CM masculino

MOTIVO DE CONSULTA	nº de casos (%)
Bulto	42 (61,8 %)
Bulto con retracción del pezón y/o areola	8 (11,8 %)
Retracción pezón	1 (1,5 %)
Bulto con eritema y retracción del pezón y/o areola	1 (1,5 %)
Ulceración cutánea con o sin bulto palpable	9 (13,2 %)
Costra y/o eccema (enfermedad de Paget clínico de la mama)	3 (4,4 %)
Hallazgo incidental por otras causas benignas	2 (2,9 %)
Hallazgo posterior al diagnóstico de una metástasis	2 (2,9 %)
Serie Total	68 (100 %)

Tabla 60. Hallazgos de la exploración física de los CM masculinos de nuestra serie

HALLAZGOS DE LA EXPLORACIÓN CLÍNICA	nº de casos (%)
Bulto	43 (58,1 %)
Bulto con retracción del pezón y/o areola	15 (20,3 %)
Bulto y ulceración cutánea	6 (8,1 %)
Costra y/o eccema (enfermedad de Paget clínico de la mama)	3 (4,1 %)
Metástasis y/o caquesia por enfermedad diseminada	3 (4,1 %)
Bulto con eritema y retracción del pezón y/o areola	1 (1,4 %)
Bulto con retracción del pezón y/o areola y úlcera cutánea	1 (1,4 %)
Retracción del pezón y/o areola y úlcera cutánea	1 (1,4 %)
Ulceración cutánea	1 (1,4 %)
Serie Total	74 (100 %)

En las tablas 61-63 mostramos los estudios genéticos realizados y los hallazgos en relación a la agregación familiar de cáncer en la serie de CM masculinos. Del total de los 71 hombres con CM, solo 14 (19,7%) tenían hecho un estudio genético. Mutaciones patogénicas encontradas: 5 en el gen *BRCA2* (7% del total de CM masculinos), una en *BRCA1* y otra en el gen *MUTYH*. Otro varón presentó una variante de significado incierto en *MSH6* y *TP53* (Tabla 62).

Tabla 61. Pruebas genéticas realizadas a los CM masculinos

PRUEBAS GENÉTICAS REALIZADAS	n° de casos
No se hizo estudio genético	57 CM (80,3 %)
Panel genético completo con resultados negativos *	3 CM (4,2 %)
<i>BRCA1/2</i> negativos	3 CM (4,2 %)
<i>MSH6</i> y <i>TP53</i> : variante de significado incierto	1 CM (1,4 %)
<i>MUTYH</i> positivo	1 CM (1,4 %)
<i>BRCA1</i> positivo	1 CM (1,4 %)
<i>BRCA2</i> positivos	5 CM (7 %)
Serie Total	71 CM (100 %)

Nota: Estudios genéticos que incluyeron *BRCA1/2*. Tres casos (*) fueron *BRCA1/2* negativos y se amplió el panel genético (incluyendo *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1*, *STK11* y *ATM*), que también resultó negativo.

Tabla 62. Mutaciones genéticas detectadas en los CM masculinos y su agregación familiar de cáncer

Edad	Gen	Tipo de Mutación	Agregación familiar de cáncer
67 años	<i>BRCA 1</i>	<i>BRCA1</i> c.5530T>A, p.Val1804Asp exón 23; variante patogénica	Tía Materna: CM 40 a, Hijo: Linfoma de Hodgkin 41 a; Nieto: Osteosarcoma 13 a.
66 años y T. Cerebral	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i> c.4088delA, (c.3860delA según HGVS) p.Asn1287IlefsX6 del exón 11	Madre: CO 68 a. Hermano: Osteosarcoma 28 a. Hijo: Ca. Páncreas 42 a.
66 y 74 a	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i> c.5374_5375del; p.Tyr1716LysfsX8 exón 11	Hermana: CM Bilateral 55 y 58 a. Hermano: Ca. Lengua 70 a. Hermano: Metástasis hepáticas con primario desconocido 71 a
54 años	<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i> c.9382C>T (p.Arg3128Ter) exón 25	Madre: CO 70 a. Tía Materna: CO. Tía Materna: CO. Tía Materna: CCR y CM. Nieta: CCR
66 y 69 a	<i>BRCA2</i>		Abuelo Paterno: Probable CM varón Hermana: CM 34 a. Hermano: Ca. ORL
71 años	<i>BRCA2</i>		Madre: Cáncer Ginecológico. Hija: CM 47 a.
71 años	<i>MUTYH</i>	<i>MUTYH</i> c536A>G, pTyr179Cys; variante patogénica	Se desconoce
58 y 66 a	<i>MSH6</i>	Variante de significado incierto <i>MSH6</i> y <i>TP53</i>	Padre: Ca. Próstata. Tía Materna: Cáncer Ginecológico

Además de la intensa agregación familiar de cáncer que se observa en los síndromes de CMOH, en la tabla 63 podemos ver también una alta carga familiar en los CM masculinos.

Al excluir de la serie de 71 CM masculinos los 14 enfermos de los que no disponíamos de datos clínicos sobre la agregación familiar de cáncer y los 6 casos asociados a mutaciones genéticas conocidas, pudimos afirmar que en los 51 CM restantes: cerca de uno de cada tres CM no estudiados (18 de 51: 35,3%) presentaba una intensa agregación de cáncer que hacía sospechar que estuviéramos ante un síndrome de cáncer hereditario; y entre uno de cada tres o cuatro CM varón no estudiados (15 de 51: 29,4%) constaba al menos un familiar de primer grado con cáncer.

Tabla 63. Clasificación de los CM masculinos según la agregación familiar de cáncer

AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER	nº de casos
<i>Síndrome hereditario (BRCA1/2 positivos)</i>	6 CM (8,4 %)
<i>Fenotipo clínico sospechoso de ser un cáncer hereditario *</i>	18 CM (25,4 %)
<i>Tiene al menos un familiar en primer grado con cáncer</i>	14 CM (19,7 %)
<i>No consta agregación familiar de cáncer en primer grado</i>	19 CM (26,8 %)
<i>No disponemos de datos de agregación familiar de cáncer</i>	14 CM (19,7 %)
Serie Total	71 CM (100 %)

Nota: * Fenotipo clínico sospechoso de ser un cáncer de hereditario: se sospechó cuando además del CM en el varón existía una intensa agregación familiar de cáncer aunque no necesariamente afectara a tres generaciones.

Al estudiar la comorbilidad de todos los enfermos con carcinoma primario de mama, hemos prestado especial al antecedente de hepatopatía. Observamos que el 11,3% (8 de 71) de la serie de total de CM en el varón tenían hepatopatía crónica: en siete casos por enolismo crónico y en otro caso la hepatitis crónica había sido causada por el virus de la hepatitis C.

Al investigar la presencia de cánceres primarios en nuestra serie (Tabla 64) observamos que un tercio (33,8%) de los hombres con CM (24 de 71) tenían dos o más cánceres primarios. Asimismo, el 14% de los hombres con CM (10 de 71) llegaron a presentar al menos tres cánceres primarios. Las localizaciones de los cánceres primarios asociados al CM del varón más frecuentes en nuestra serie fueron: próstata (n = 8), colon y recto (n = 4), vejiga (n = 4) y carcinoma de células basales cutáneo (n = 4).

La edad media de los hombres con neoplasias múltiples fue de 68,3 años (DS 7,7). Ligeramente inferior a la serie de hombres diagnosticados de CM primario único, que fue de 69,5 años (DS 10,6); aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

Tabla 64. Serie de hombres diagnosticados de cánceres primarios múltiples

CÁNCERES PRIMARIOS MÚLTIPLES 33,8 % (N = 24) DE LOS 71 HOMBRES CON CM				
CM Y EDAD AL DIAGNÓSTICO		OTROS TUMORES MALIGNOS ASOCIADOS		AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER
1	CM Bilateral	66 y 69		Mutación en BRCA2
2		66 y 74	Adenocarcinoma prostático y CCR	Mutación en BRCA2
3		58 y 66		Fenotipo Hereditario Variante incierta en MSH6 y TP53
4	CM Unilateral	66	Glioma	Mutación en BRCA2
5		70	CCR and Adenocarcinoma del ducto pancreático-biliar	Fenotipo Hereditario BRCA1/2 negativos
6		54	CCR and Carcinoma vesical de células transicionales	Fenotipo Hereditario No estudio de Genes
7		67	Carcinoma vesical de células transicionales	Fenotipo Hereditario No estudio de Genes
8		83	Adenocarcinoma prostático y Carcinoma cutáneo de células escamosas	Fenotipo Hereditario No estudio de Genes
9		68	Adenocarcinoma de próstata	Madre CCR No estudio de Genes
10		65	Adenocarcinoma prostático y Carcinoma cutáneo de células basales	Madre Melanoma No estudio de Genes
11		79	Adenocarcinoma prostático y Angiosarcoma secundario post-RT	Madre CM No estudio de Genes
12		70	Carcinoma renal de células claras	Madre CCR y tía materna Leucemia No estudio de Genes
13		65	Carcinoma vesical de células transicionales	Padre C. Vejiga No estudio de Genes
14		63	Carcinoma pulmonar de células escamosas	Antecedente 1er grado C. Pulmón No estudio de Genes
15		68	Carcinoma pulmonar de células escamosas	Tía materna C. Gástrico No estudio de Genes
16		78	Adenocarcinoma prostático, Carcinoma renal de células claras, Carcinoma cutáneo de células basales y Tumor neuroendocrino pancreático	Se desconoce la agregación familiar de cáncer
17		83	Adenocarcinoma prostático, CRC y Carcinoma cutáneo de células basales	
18		56	Adenocarcinoma de próstata y Carcinoma cutáneo de células escamosas	
19		78	Ca. vesical de células transicionales y Leucemia linfática crónica	
20		63	Carcinoma cutáneo de células basales	
21		74	Carcinoma cutáneo de células escamosas	
22		56	Melanoma cutáneo	
23		67	Carcinoma laríngeo de células escamosas	
24		72	Adenocarcinoma gástrico	

De la serie de 24 hombres con cánceres primarios múltiples, conocemos la agregación familiar de cáncer en 15 de ellos. Más del 90% (14 de 15) presentan al menos un familiar en primer grado con cáncer y el 20% (3 de 15) presentan una mutación en el gen *BRCA2* (Tabla 65).

Tabla 65. Agregación familiar de cáncer de la serie de cánceres primarios múltiples masculinos

AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER CÁNCERES PRIMARIOS MÚLTIPLES	nº de casos (%)
<i>Síndrome hereditario (BRCA1/2 positivos)</i>	3 (12,5 %)
<i>Fenotipo clínico sospechoso de ser un cáncer hereditario *</i>	5 (20,8 %)
<i>Tiene al menos un familiar en primer grado con cáncer</i>	6 (25,0 %)
<i>No consta agregación familiar de cáncer en primer grado</i>	1 (4,2 %)
<i>No disponemos de datos de agregación familiar de cáncer</i>	9 (37,5 %)
Serie Total	24 (100 %)

Nota: * Fenotipo clínico sospechoso de ser un cáncer de hereditario: se sospechó cuando además del CM en el varón existía una intensa agregación familiar de cáncer aunque no necesariamente afectara a tres generaciones.

En cuanto a la localización de los CM masculinos, el 54,1% (n = 40) se localizaron en la mama izquierda y el 45,9% restante (n = 34) en la mama derecha. Solo 3 (4,2%) de los 71 hombres con CM primario presentaron un CM bilateral. En la tabla 66 se muestra la localización de los 74 CM con un claro predominio (84%) por la región central o subareolar de la mama.

Tabla 66. Localización de los carcinomas primarios de la mama del varón

Cuadrante Supero-Interno 2 (2,7%)	Unión Cuadrantes Superiores 1 (1,4%)	Cuadrante Supero-Externo 4 (5,4%)
Unión Cuadrantes Internos 2 (2,7%)	Región central o subareolar 62 (83,8%)	Unión Cuadrantes Externos 1 (1,4%)
Cuadrante Infero-Interno 0%		Cuadrante Infero-Externo 2 (2,7%)
	Unión Cuadrantes Inferiores 0%	

Conocemos el grado histológico de 61 CM masculinos: el 14,8% (n = 9) corresponden a carcinomas bien diferenciados, el 49,2% (n = 30) a moderadamente diferenciados y el 36,1% (n = 22) a carcinomas pobremente diferenciados (Tabla 67).

Ninguno de los tumores mostraba multifocalidad ni multicentricidad. Tampoco se observó componente intraductal extenso. Se detectó invasión vascular intratumoral en el 45,6% y en el 11,4% (8 de 70) se confirmó la presencia intraepidérmica de células de Paget (Tabla 67).

Solo 40 de los CM masculinos estaban libres de afectación ganglionar axilar. La mayoría (34,4%) se correspondían con el estadio II de la clasificación TNM (Tabla 67).

Tabla 67. Características generales de los CM masculinos

CARACTERÍSTICAS GENERALES CARCINOMAS DE MAMA EN EL VARÓN (N = 74)			nº de casos	Porcentaje
Grado Histológico	GRADO I (Bien diferenciado)		9 de 61	14,8 %
	GRADO II (Moderadamente diferenciado)		30 de 61	49,2 %
	GRADO III (Pobremente diferenciado)		22 de 61	36,1 %
Presencia de invasión vascular intratumoral			26 de 57	45,6 %
Enfermedad de Paget confirmada histológicamente			8 de 70	11,4 %
Tamaño del tumor (pTNM)	pTis (in situ)		1 de 67	1,5 %
	pT1 (hasta 2 cm)		38 de 67	56,7 %
	pT2 (>2 cm y < o = 5 cm)		15 de 67	22,4 %
	pT3 (> 5 cm)		1 de 67	1,5 %
	pT4 (extensión directa pared tórax/piel/inflamatorio)		12 de 67	17,9 %
Invasión Axila (pTNM)	Negativa 40 %	pN0 (axila negativa)	24 de 60	40 %
	Positiva 60 %	pN1mic	5 de 60	8,3 %
		pN1a (1 a 3 ganglios, alguno > 0,2 cm)	18 de 60	30 %
		pN2a (4 a 9 ganglios, alguno > 0,2 cm)	10 de 60	16,7 %
		pN3a (> 10 ganglios, alguno > 0,2 cm)	2 de 60	3,3 %
		pN3c (Mts en gls supraclaviculares)	1 de 60	1,7 %
Estadio pTNM	ESTADIO 0		1 de 64	1,6 %
	ESTADIO I		19 de 64	29,7 %
	ESTADIO II		22 de 64	34,4 %
	ESTADIO III		17 de 64	26,6 %
	ESTADIO IV		5 de 64	7,8 %

En la tabla 68 observamos el perfil IHQ de los RH: el 92,4% de los CM masculinos eran positivos para estrógenos y el 85,5% para progesterona.

Tabla 68. RH (estrógenos y progesterona) del CM masculino

RECEPTORES HORMONALES		POSITIVOS	NEGATIVOS
<i>Receptores Hormonales</i>	<i>RECEPTORES ESTROGÉNICOS</i>	61 de 66 (92,4 %)	5 de 66 (7,6 %)
	<i>RECEPTORES DE PROGESTERONA</i>	53 de 62 (85,5 %)	9 de 62 (14,5 %)

En la tabla 69 mostramos el perfil IHQ de HER2 de los CM del varón (resultados por IHQ y tras estudio de amplificación mediante FISH en los casos dudosos): solo el 12% fueron positivos.

Tabla 69. Perfil IHQ de HER2 del CM masculino

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)		
	IHQ	Con el estudio de amplificación FISH se reclasificaron los HER ++/+++ dudosos mediante las técnicas de IHQ
<i>HER2 +++ (> 80%) POSITIVO</i>	5 de 66 (7,6 %)	FISH: 8 de 65 (12,3 %)
<i>HER2 ++ DUDOSO</i>	10 de 66 (15,2 %)	No se conoce FISH (1 de 66)
<i>HER2 -/+ (< 80%) NEGATIVO</i>	51 de 66 (77,3 %)	FISH: 57 de 65 (87,7 %)

En la tabla 70 mostramos el perfil IHQ del índice de proliferación Ki67: sólo un tercio de los CM masculinos mostraron un Ki67 inferior al 20%.

Tabla 70. Perfil IHQ de HER2 del CM masculino

Ki67 PROLIFERATIVE INDEX	
Ki67 PROLIFERATIVE INDEX BAJO ($\leq 10\%$)	12 de 53 (22,6 %)
Ki67 PROLIFERATIVE INDEX INTERMEDIO ($> 11\%$ y $\leq 19\%$)	6 de 53 (11,3 %)
Ki67 PROLIFERATIVE INDEX ALTO ($\geq 20\%$)	35 de 53 (66,0 %)

Hemos podido confirmar la presencia de recidiva sistémica por CM en 19 de los 71 CM masculinos (26,8%). En la tabla 71 mostramos la forma de presentación de las primeras metástasis en 16 de estos 19 enfermos con CM. La tabla 72 muestra el patrón final de diseminación del carcinoma primario de mama en 16 de los 19 CM con metástasis a distancia confirmada.

Tabla 71. Formas de presentación de la/s primeras metástasis en el CM del varón

METÁSTASIS A DISTANCIA: FORMA DE PRESENTACIÓN	nº de casos (%)
<i>Metástasis óseas</i>	5 (31,1 %)
<i>Metástasis en pulmón y/o pleura</i>	4 (25 %)
<i>Metástasis en piel y tejidos blandos</i>	2 (12,6 %)
<i>Metástasis óseas y en pulmón</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis óseas y en hígado</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis en hígado y en pulmón</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis en hígado y en adenopatías mesentéricas</i>	1 (6,3 %)
<i>Presentación con múltiples localizaciones (más de tres)</i>	1 (6,3 %)
Serie Total	16 (100 %)

Tabla 72. Patrón de diseminación final a distancia del CM masculino

METÁSTASIS A DISTANCIA: FORMA FINAL DE DISEMINACIÓN	nº de casos (%)
<i>Metástasis múltiples: viscerales y óseas</i>	4 (25 %)
<i>Metástasis múltiples viscerales</i>	3 (18,9 %)
<i>Metástasis múltiples: viscerales, óseas, cerebro y ganglios</i>	2 (12,6 %)
<i>Metástasis múltiples: visceral, óseas y ganglios</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis múltiples: visceral, óseas y cutánea</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis múltiples: visceral y ganglios</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis múltiples: visceral, cutánea y ganglios</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis múltiples: visceral y cutánea</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis óseas</i>	1 (6,3 %)
<i>Metástasis múltiples: cutáneas y en ganglios</i>	1 (6,3 %)
Serie Total	16 (100 %)

Nota: Nos referimos a patrón "visceral" cuando está afectada la pleura y/o el pulmón y/o el hígado.

Sólo 5 (7%) de los 71 enfermos con CM presentaron RLR. En la tabla 73 se indican los intervalos (en meses) entre el diagnóstico del CM y la RLR de cada caso.

Tabla 73. Recidivas locorregionales en la serie de 71 hombres con CM

RECIDIVA LOCORREGIONAL	Nº Caso	Intervalo entre diagnóstico y RLR (meses)
5 RLR EN 71CM VARÓN (7%)	1	99 meses
	2	96 meses
	3	59 meses
	4	15 meses
	5	12 meses

En la figura 53 se muestra la curva de supervivencia global a los 10 años (120 meses) de seguimiento de los CM masculinos.

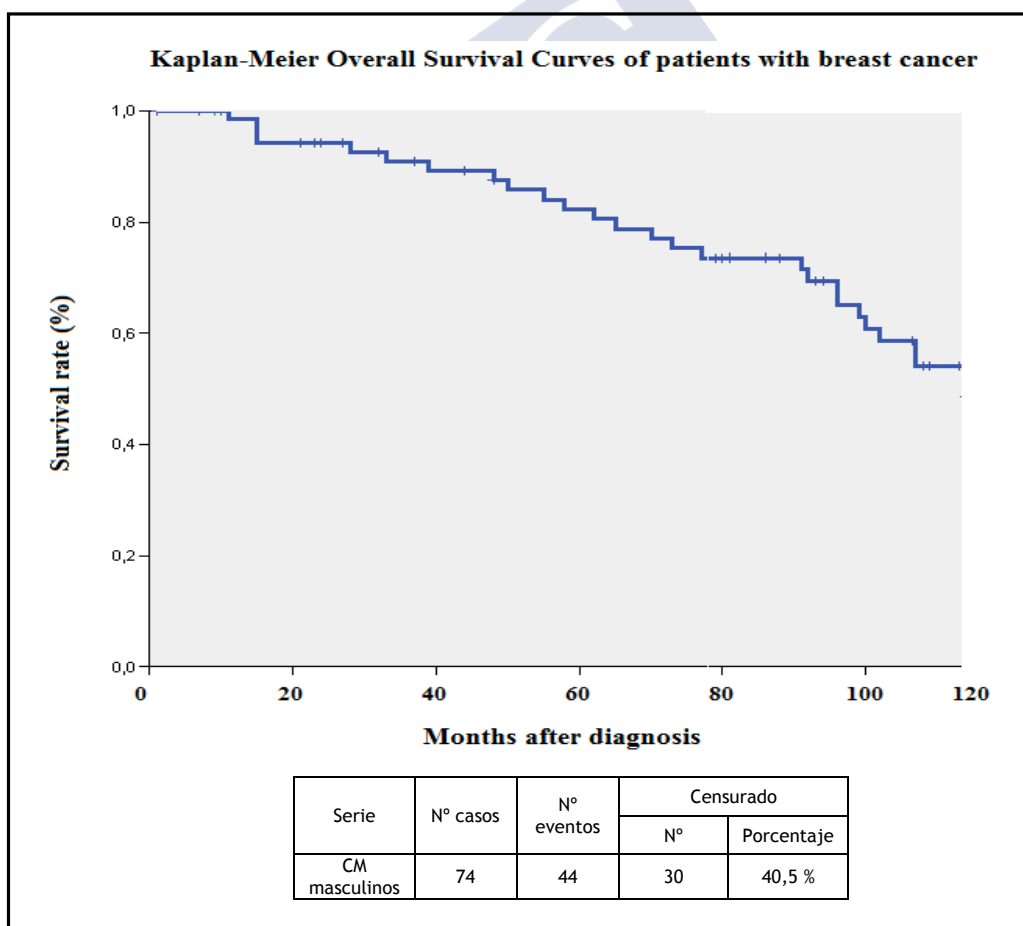


Figura 53. Curva de supervivencia global a los 10 años del seguimiento de los CM del varón

5.4. SERIE DE CÁNCERES DE MAMA FEMENINOS HEREDITARIOS

Hemos podido incluir en nuestra investigación a un total de 133 enfermas de CM en las que se inició un estudio genético con la finalidad de determinar la alteración molecular responsable de la agregación familiar de cáncer en su familia (Tabla 74). Dado que 32 mujeres tuvieron un CM bilateral, el total de neoplasias malignas estudiadas para este fin alcanzó la cifra de 165 CM. Se identificaron 78 enfermas de CM (58,5%) portadoras de mutación *BRCA1/2* del total. De ellas, 19 fueron diagnosticadas de CM bilateral; por lo que fueron 97 los CM *BRCA1/2* positivos.

Tabla 74. Estudios genéticos iniciados a 133 enfermas de CM de nuestra serie.

ESTUDIO GENÉTICO (n = 133 mujeres con CM)				
MUTACIONES EN GENES CON PENETRANCIA ALTA/MODERADA PARA RIESGO DE CM 85 enfermas de CM	Genes <i>BRCA1/2</i>	Gen <i>BRCA1</i>	n = 44	33,0 %
		Gen <i>BRCA2</i>	n = 34	25,5 %
	Gen <i>BARD1</i>		n = 2	1,5 %
	Gen <i>CHECK2</i>		n = 2	1,5 %
	Gen <i>RAD51D</i>		n = 1	0,7 %
	Gen <i>PALB2</i>		n = 1	0,7%
	Síndrome de Lynch		n = 1	0,7 %
	FENOTIPO SÍNDROME DE CARNEY 1 enferma de CM	No tiene estudio genético (Fenotipo Carney)		n = 1
ESTUDIO GENÉTICO NEGATIVO 31 enfermas de CM	PANEL GENÉTICO COMPLETO * (n =16)		n = 31	23,3 %
	Estudio sólo de los genes <i>BRCA1/2</i> (n = 15)			
MUTACIONES EN GENES CON SIGNIFICADO INCIERTO 11 enfermas de CM	Variante de significado incierto <i>BRCA2</i>		n = 8	6,0 %
	Variante de significado incierto <i>PALB2</i>		n = 2	1,5 %
	Variante de significado incierto <i>CHECK2</i>		n = 1	0,7 %
ENFERMA CON MUTACIÓN NEGATIVA EN UNA FAMILIA CON <i>BRCA</i> POSITIVO 3 enfermas de CM	Familia <i>BRCA1</i> Positiva (Enferma <i>BRCA</i> -)		n = 2	1,5 %
	Familia <i>BRCA2</i> Positiva (Enferma <i>BRCA</i> -)		n = 1	0,7 %

Nota: Análisis de grandes deleciones y duplicaciones en *BRCA1/2* por la técnica MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification). Se utilizó el Kit P002B para el análisis del gen *BRCA1* y P045B para el análisis de *BRCA2*.

PANEL GENÉTICO COMPLETO *.- Búsqueda de mutaciones mediante secuenciación NGS (Ion PROTON) de toda la región codificante y de las regiones intrónicas flanqueadas de los genes *BRCA1* (NM_007294.3), *BRCA2* (NM_000059.3), *PTEN* (NM_00314), *TP53* (NM_000546.5), *CDH1* (NM_004360.3), *RAD51C* (NM_058216), *RAD51D* (NM_001142571), *MLH1* (NM_001258274), *MSH2* (NM_000251), *MSH6* (NM_000179), *PALB2* (NM_02675), *CHEK2* (NM_007194), *BRIP1* (NM_004656) y *STK11* (NM_000455)

En las tablas 75 y 76 podemos observar las edades medias en el momento del diagnóstico, según tengan o no mutaciones genéticas relacionadas con el riesgo del CM. Las enfermas con *BRCA1*, *BRCA2* y *CHECK2* muestran una edad media más joven que el resto de los CM sin estudio genético; los cuales engloban una mayoría de CM que son esporádicos, aunque en este grupo también se incluye una proporción menor de CM familiares y CMH. Las enfermas con CM con estudio genético negativo o con variantes genéticas de significado incierto también presentan edades más precoces, explicables en parte por un sesgo de selección (edad joven del CM = criterio para solicitar estudio genético).

Tabla 75. Edad media en el momento del diagnóstico y relación con la mutación encontrada

EDAD MEDIA (DS) DEL CM SEGÚN EL TIPO DE MUTACIÓN GENÉTICA (Se incluyen los 2 CM en los casos de CM bilateral)			Edad media (rango)	Desviación estándar
MUTACIONES EN GENES CON PENETRANCIA ALTA/MODERADA PARA RIESGO DE CM	Genes <i>BRCA1/2</i>	Gen <i>BRCA1</i> (n = 55)	45,96 años (27-78)	12,70
		Gen <i>BRCA2</i> (n = 42)	48,12 años (27-70)	10,68
	Gen <i>BARD1</i> (n = 2)		56,00 años (54-58)	2,82
	Gen <i>CHECK2</i> (n = 2)		44,00 años (36-52)	11,31
	Gen <i>RAD51D</i> (n = 1)		66 años	
	Gen <i>PALB2</i> (n = 1)		59 años	
	Síndrome de Lynch (n = 1)		77 años	
FENOTIPO SÍNDROME DE CARNEY (No tiene estudio genético) (n = 1) (Mixoma mandibular + Fibroadenoma Mixoide + Nevus Displásico + CM)			46 años	
ESTUDIO GENÉTICO NEGATIVO (n = 31)		44,55 años (29-64)	8,26	
VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO (n = 11)		49,64 años (38-71)	11,80	
ENFERMAS DE CM SIN ESTUDIO GENÉTICO (n = 3485)		57,72 años (22-98)	13,77	

Tabla 76. Edades en el momento del diagnóstico según tipo de mutaciones con riesgo CM

	Gen <i>BRCA1</i> 45,96 años	Gen <i>BRCA2</i> 48,12 años	Estudio Genético Negativo 44,55 años	CM sin estudios genéticos 57,72 años
Gen <i>BRCA2</i>	NS			
Estudio Genético	NS	NS		
CM sin estudios genéticos	p = 0,0001	p = 0,0001	p = 0,0001	

NS: no significativa

La edad al diagnóstico de los CMH *BRCA1/2* positivos es significativamente menor al resto de CM, con una edad media al diagnóstico de 46,9 años (vs. 57,6 del resto de CM) (Tabla 77). En las figuras 54 y 55 se muestran mediante histogramas la distribución por edades.

Tabla 77. Edad en momento diagnóstico CM hereditarios (*BRCA1/2* positivos) vs. resto CM

	Nº de casos	Edad media	DS	Nivel de significación
CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +)	97	46,90 años	11,80	p < 0,001
Resto de los CM	3516	57,61 años	13,79	

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

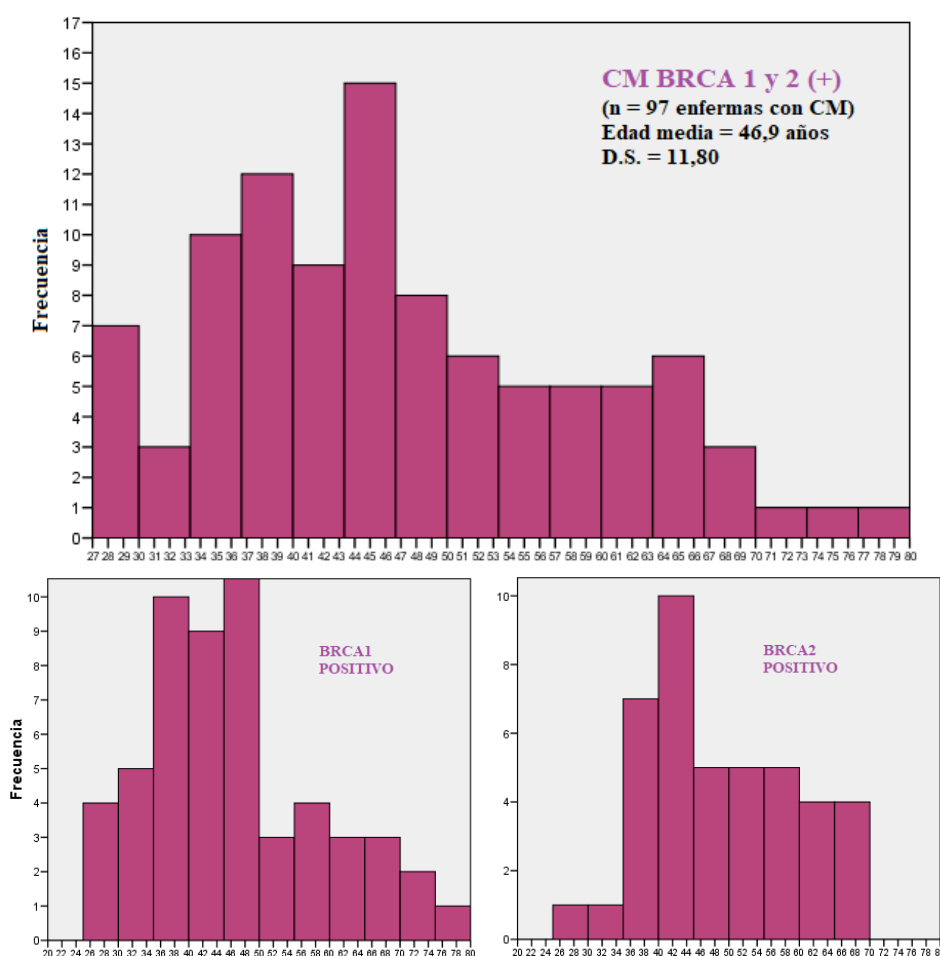


Figura 54. Histogramas con la edad al diagnóstico de los CM *BRCA1/2* positivos.

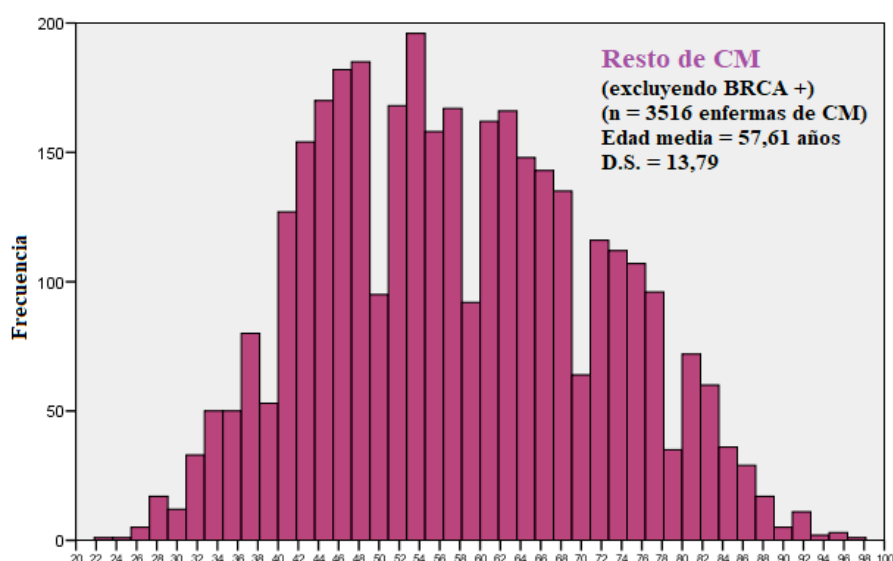


Figura 55. Histograma con la edad al diagnóstico excluyendo los CM *BRCA1/2* positivos.

Se observa una mayor bilateralidad para los CMH (*BRCA1/2* positivos) si lo comparamos con el resto de CM: 24,4% vs. 5,9% ($p < 0,001$) (Tabla 78). Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los CM *BRCA1* positivos vs. *BRCA2* positivos (Tabla 79).

Tabla 78. Bilateralidad: CM Hereditarios (*BRCA1/2* positivos) vs. resto de CM

	Porcentaje de CM BILATERALES	Nivel de significación
CM hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +)	24,4 % (19 de 78)	$p < 0,001$
Resto de los CM	5,9 % (196 de 3328)	

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

Tabla 79. Bilateralidad: CM Hereditarios (*BRCA1* positivos vs. *BRCA2* positivos)

	Porcentaje de CM BILATERALES	Nivel de significación
CM <i>BRCA1</i> +	25,0 % (11 de 44 CM <i>BRCA1</i> +)	$p > 0,05$
CM <i>BRCA2</i> +	23,5 % (8 de 34 CM <i>BRCA2</i> +)	

Las mujeres con CMH (*BRCA1/2*) positivas fueron diagnosticadas de más cánceres en otras localizaciones (cánceres múltiples) que el resto de mujeres (21,8% vs. 5,9%) (Tabla 80). Si incluimos los CMC en los cánceres múltiples también observamos un mayor porcentaje para las mujeres *BRCA1/2* positivas (41% vs. 14,5% en el resto de CM) (Tablas 82). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre las enfermas *BRCA1* y *BRCA2* positivas (Tablas 81 y 83).

Tabla 80. Cánceres múltiples (sin CM bilaterales): CM Hereditarios (*BRCA1/2+*) vs resto CM

	Porcentaje de enfermas con CM diagnosticadas también de otros cánceres en otras localizaciones (excluyendo los CM bilaterales)	Nivel de significación
CM Hereditarios (<i>BRCA1/2+</i>)	21,8 % (17 de 78)	p = 0,007
Resto de los CM	5,9 % (196 de 3328)	
SERIE TOTAL	6,3 % (213 de 3406)	

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

Tabla 81. Cánceres múltiples (sin CM bilaterales): CM Hereditarios (*BRCA1+* vs. *BRCA2+*)

	Porcentaje de enfermas con CM diagnosticadas también de otros cánceres en otras localizaciones (excluyendo los CM bilaterales)	Nivel de significación
CM <i>BRCA1+</i>	22,7 % (10 de 44 CM <i>BRCA1+</i>)	p > 0,05
CM <i>BRCA2+</i>	20,6 % (7 de 34 CM <i>BRCA2+</i>)	

Tabla 82. Cánceres múltiples (con CM bilaterales): CM Hereditarios (*BRCA1/2+*) vs. resto CM

	Porcentaje de enfermas con CM diagnosticadas de más de 1 cáncer (incluyendo los CM bilaterales)	Nivel de significación
CM Hereditarios (<i>BRCA1/2+</i>)	41,0 % (32 de 78)	p < 0,001
Resto de los CM	14,5 % (483 de 3321)	
SERIE TOTAL	15,2 % (515 de 3399)	

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

Tabla 83. Cánceres múltiples (con CM bilaterales): CM Hereditarios (*BRCA1+* vs. *BRCA2+*)

	Porcentaje de enfermas con CM diagnosticadas de más de 1 cáncer (incluyendo los CM bilaterales)	Nivel de significación
CM <i>BRCA1 +</i>	40,9 % (18 de 44 CM <i>BRCA1 +</i>)	p > 0,05
CM <i>BRCA2 +</i>	41,2 % (14 de 34 CM <i>BRCA2+</i>)	

En la tabla 84 se muestran los cánceres primarios múltiples asociados a las mujeres con CMH (*BRCA1/2*) positivas. Además de la alta frecuencia de CM bilaterales, los cánceres primarios de otras localizaciones asociados más frecuentemente fueron: CO y cáncer de endometrio (en el 20% y 15% de las *BRCA1* positivas, respectivamente), carcinoma basocelular y CCR (en el 25% y 16,6% de las *BRCA2* positivas, respectivamente). Entre las enfermas *BRCA2* positivas solo una fue diagnosticada de un cáncer ginecológico (adenocarcinoma de endometrio).

Tabla 84. Cánceres múltiples: cánceres asociados al CM hereditario en enfermas *BRCA1/2* positivas

CM HEREDITARIOS (<i>BRCA1</i> POSITIVO)			CM HEREDITARIOS (<i>BRCA2</i> POSITIVO)		
	Nº	%		Nº	%
CM Bilateral	10	50%	CM Bilateral	5	41,7%
CM Bilateral + Linfoma de Colon	1	5%	CM Bilateral + Carcinoma Basocelular	1	8,3%
			CM y Carcinoma Basocelular	2	16,7%
CM y Cáncer de Ovario	4	20%			
CM y Cáncer de Ovario y CCR	1	5%			
CM y Cáncer de Endometrio	1	5%	CM y Cáncer de Endometrio	1	8,3%
CM y Cáncer de Endometrio y Melanoma	1	5%			
CM y Sarcoma de Endometrio	1	5%			
			CM y CCR	1	8,3%
			CM y CCR y Ca. Papilar Tiroides	1	8,3%
CM y Adenocarcinoma Gástrico	1	5%			
			CM y Adenocarcinoma de Páncreas	1	8,3%

En la tabla 85 se presentan los cánceres primarios asociados mujeres diagnosticadas de CM con mutaciones en otros genes diferentes a *BRCA1/2*.

Tabla 85. Cánceres múltiples asociados al CM hereditario con mutaciones *BRCAX*

CÁNCER MÚLTIPLE EN ENFERMAS CON CM Y MUTACIONES EN GENES CON PENETRANCIA ALTA/MODERADA PARA RIESGO DE CM DIFERENTES A <i>BRCA1/2</i>	
	TIPO DE NEOPLASIAS ASOCIADAS
MUTACIÓN EN EL GEN <i>BARD1</i> (n de enfermas CM = 2)	Cáncer de Mama y Cáncer Colorectal Gen <i>BARD1</i> Positivo: c.176_177del p.(Glu59Alafs*8)
	Cáncer de Mama y Carcinoma Papilar de Tiroides Gen <i>BARD1</i> Positivo: c.176_177del p.(Glu59Alafs*8)
MUTACIÓN EN EL GEN <i>CHEK2</i> (n de enfermas CM = 2)	Cáncer de Mama y Carcinoma Papilar Seroso de Ovario Gen <i>CHEK2</i> variante patogénica c.349A>G p.(Arg117Gly)
	Cáncer de Mama Bilateral y Angiosarcoma de Mama Secundario Gen <i>CHEK2</i> : c.349A>G,pArg117Gly y gen <i>PALB2</i> (exón 4:c.1010T>C)
MUTACIÓN EN EL GEN <i>PALB2</i> (n de enfermas CM = 1)	Cáncer de Mama <i>PALB2</i> (delección de los exones 1 al 10 del gen <i>PALB2</i>)
MUTACIÓN EN EL GEN <i>RAD51</i> (n de enfermas CM = 1)	Cáncer de Mama Gen <i>RAD51C</i> : c.709C>T; p.Arg273X
SÍNDROME DE LYNCH (n de enfermas CM = 1)	Cáncer de Mama S.Lynch exón 9 del gen <i>EPCAM</i> y exón 1 del gen <i>MSH2</i>
SÍNDROME DE CARNEY (n de enfermas CM = 1)	Cáncer de Mama No se realizó estudio genético. Pero presenta un claro fenotipo del síndrome de Carney: Mixoma mandibular + Fibroadenoma Mixoide + Nevus Displásico + CM.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) al establecer comparaciones sobre el porcentaje de RLR entre las enfermas *BRCA1/2* (Tabla 86). Tampoco se demostraron diferencias en estos porcentajes cuando establecíamos todo tipo de comparaciones en función a la época del diagnóstico (antes vs. después del año 2000) o al componente de infiltración (in situ vs. infiltrante) entre estos grupos de enfermas de CM.

Tabla 86. Recidiva locorregional: CM hereditarios (*BRCA1/2* positivos) vs. resto de CM

	Porcentaje de CM que han tenido una RECIDIVA LOCORREGIONAL	Nivel de significación
CM Hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +)	6,4 % (5 de 78) En 1 caso se observó progresión local tras cirugía	$p > 0,05$
Resto de los CM	7,8 % (186 de 2363) En 5 casos se observó progresión local tras cirugía	

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) al establecer comparaciones acerca del porcentaje de CM multifocales y/o multicéntricos entre las enfermas *BRCA1/2* (Tabla 87).

Tabla 87. Multifocalidad y/o multicentralidad: CM hereditarios (*BRCA1/2* +) vs resto CM

	Porcentaje de CM MULTIFOLIALES y/o MULTICÉNTRICOS	Nivel de significación
CM Hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +)	14,9 % (10 de 67)	$p > 0,05$
Resto de los CM	15,0 % (397 de 2655)	

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

Al estudiar la distribución de los CM según el grado histológico nos llamó la atención la alta frecuencia de carcinomas pobremente diferenciados entre las enfermas con CM *BRCA1/2* positivos (69,3% vs. 37,8% en el resto de CM) ($p < 0,001$) (Tabla 88). Al comparar el grado histológico de las enfermas *BRCA1* vs. *BRCA2* positivas (Tabla 89) encontramos un mayor grado histológico en las primeras (82% de carcinomas de alto grado en las *BRCA1* positivas vs. 52,6% en las *BRCA2* positivas) ($p = 0,002$).

Tabla 88. Grado histológico de Bloom-Richardson: CM hereditarios (*BRCA1/2* +) vs resto de CM

	Grado I Bien Diferenciado	Grado II Medianamente Diferenciado	Grado III Pobremente Diferenciado	Nivel de significación
CM <i>BRCA1/2</i> + (n = 88)	4,5 % (4 de 88)	26,1 % (23 de 88)	69,3 % (61 de 88)	$p < 0,001$
Resto de CM (n = 2499)	22,5 % (562 de 2499)	39,7 % (996 de 2499)	37,8 % (944 de 2499)	

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

Tabla 89. Grado histológico de Bloom-Richardson: CM hereditarios (BRCA1+ vs BRCA2+)

	Grado I Bien Diferenciado	Grado II Medianamente Diferenciado	Grado III Pobremamente Diferenciado	Nivel de significación
CM BRCA1 + (n = 50)	6 % (3 de 50)	12 % (6 de 50)	82 % (41 de 50)	p = 0,002
CM BRCA2 + (n = 38)	2,6 % (1 de 38)	44,7 % (17 de 38)	52,6 % (20 de 38)	

Hallamos diferencias significativas y llamativas en cuanto al subtipo molecular al comparar los CMH (BRCA1/2 positivos) frente al resto de CM (Tabla 90): casi la mitad (47,9%) de los CM BRCA positivos eran TN (vs. casi 15% del resto de CM). En el resto de enfermas con CM los subtipos mayoritarios fueron el tipo luminal A (31,8% vs. 9,6% en los BRCA1/2 positivos -donde fue el subtipo minoritario-) y el luminal B-like HER2 negativo (29,7%). Los CM TN se concentraron principalmente entre las enfermas BRCA1 positivas, donde representaron el 60,9% (vs. 25,9% de los CM BRCA2 positivos) (Tabla 91). Los subtipos mayoritarios de las enfermas BRCA2 positivas fueron el luminal B-like HER2 negativo (48,1%) y el TN (25,9%).

Tabla 90. Subtipos moleculares: CM hereditarios (BRCA1/2 +) vs. resto de CM

	LUMINAL			NO LUMINAL		Nivel de significación
	Tipo A	B-like Her2 Positivo	B-like Her2 Negativo	HER2 POSITIVO	TRIPLE NEGATIVO	
CM hereditarios (BRCA1/2 +) (n = 73)	9,6 % (n = 7)	11,0 % (n = 8)	27,4 % (n = 20)	4,1 % (n = 3)	47,9 % (n = 35)	p < 0,001
Resto de los CM (n = 1982)	31,8 % (n = 631)	13,8 % (n = 273)	29,7 % (n = 589)	9,7 % (n = 193)	14,9 % (n = 296)	

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

Tabla 91. Subtipos moleculares: CM hereditarios (BRCA1+ vs. BRCA2+)

	LUMINAL			NO LUMINAL		Nivel de significación
	Tipo A	B-like Her2 Positivo	B-like Her2 Negativo	HER2 POSITIVO	TRIPLE NEGATIVO	
CM BRCA1 + (n = 46)	10,9 % (n = 5)	8,7 % (n = 4)	15,2 % (n = 7)	4,3 % (n = 2)	60,9 % (n = 28)	p = 0,01
CM BRCA2 + (n = 27)	7,4 % (n = 2)	14,8 % (n = 4)	48,1 % (n = 13)	3,7 % (n = 1)	25,9 % (n = 7)	

Al estudiar la distribución de los CM según el índice pronóstico de Nottingham, no observamos diferencias estadísticamente significativas: observamos mayor porcentaje de puntuaciones de mal pronóstico para los CM *BRCA1* positivos (27,9% vs. 9,4% en los *BRCA2* y 19,8% en el resto de CM) ($p > 0,005$) (Tabla 92).

Tabla 92. Índice pronóstico de Nottingham: CM hereditarios (*BRCA1/2* +) vs. resto de CM

		<i>BRCA1</i> Positivos (n = 44)	<i>BRCA2</i> Positivos (n = 32)	Resto de los CM (n = 2396)
Índice Pronóstico de Nottingham	Buen Pronóstico (< 3,4)	11,4 % (n = 5)	25,0 % (n = 8)	25,2 % (n = 603)
	Intermedio (3,4 - 5,4)	54,5 % (n = 24)	56,3 % (n = 18)	38,5 % (n = 922)
	Mal Pronóstico (> 5,4)	27,3 % (n = 12)	9,4 % (n = 3)	19,8 % (n = 475)
Carcinoma in situ		4,5 % (n = 2)	9,4 % (n = 3)	11,0 % (n = 264)
Carcinoma in situ + microinfiltración		0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	1,6 % (n = 38)
CM Estadío IV		2,3 % (n = 1)	0 % (n = 0)	3,9 % (n = 94)

Nivel de significación: $p > 0,05$

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

Tampoco encontramos diferencias significativas al estudiar la distribución de los carcinomas según el estadio pTNM en el momento del diagnóstico, obteniendo porcentajes relativamente similares en cada grupo (Tabla 93).

Tabla 93. Estadiaje pTNM: CM hereditarios (*BRCA1/2* +) vs. resto de CM

	<i>BRCA 1</i> Positivos (n = 51)	<i>BRCA 2</i> Positivos (n = 40)	Resto de los CM (n = 2926)
Estadio O (pTNM)	3,9 % (n = 2)	7,5 % (n = 3)	9,7 % (n = 276)
Estadio I (pTNM)	25,5 % (n = 13)	35,0 % (n = 14)	28,3 % (n = 803)
Estadio II (pTNM)	54,9 % (n = 28)	50,0 % (n = 20)	37,7 % (n = 1068)
Estadio III (pTNM)	13,7 % (n = 7)	7,5 % (n = 3)	20,9 % (n = 593)
Estadio IV (pTNM)	2,0 % (n = 1)	0 % (n = 0)	3,4 % (n = 94)

Nivel de significación: $p > 0,05$

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

Al analizar la distribución de los diferentes CM según el tipo histológico (Tabla 94) podemos observar como el CDI NOS (NST) es el más prevalente en ambas series, representado dos tercios de los CM. No obstante, encontramos diferencias llamativas y significativas ($p < 0,001$) en relación a otros tipos histológicos concretos: los carcinomas medulares (típicos y atípicos), los “carcinomas ductales infiltrantes con hileras y necrosis” (Figura 56 y 57) y los carcinomas metaplásicos; se asociaron con más frecuencia al CMH que al resto de CM (6,5% vs. 1,4%; 8,6% vs. 1,7%; 3,2% vs. 0,8%, respectivamente). Por el contrario, se observaron con más frecuencia en la serie de CM no hereditarios los CLI (7,9% vs. 1,1%) y los carcinomas mucinosos (típicos y mixtos) (2,7% vs. 1,1%). Al comparar la distribución de los tipos histológicos entre los carcinomas de las enfermas *BRCA1* vs. *BRCA2* las pequeñas diferencias encontradas no alcanzaron significación estadística (Tabla 95).

Tabla 94. Tipo histológico: CM hereditarios (*BRCA1/2 +*) vs. resto de CM

TIPOS HISTOLÓGICOS	CMH (<i>BRCA1/2+</i>) (n = 93)	RESTO DE CM (n = 3157)
Carcinoma ductal infiltrante (NST)	74,2 % (n = 69)	77,0 % (n = 2431)
Carcinoma lobulillar infiltrante	1,1 % (n = 1)	7,9 % (n = 250)
Carcinoma mucinoso (Típicos y Mixtos)	1,1 % (n = 1)	2,7 % (n = 86)
Carcinoma medular (Típico y Atípico)	6,5 % (n = 6)	1,4 % (n = 45)
Carcinoma Ductal Infiltrante con hileras y necrosis *	8,6 % (n = 8)	1,7 % (n = 53)
Carcinoma metaplásico	3,2 % (n = 3)	0,8 % (n = 25)
Otros tipos	5,4 % (n = 5)	8,5 % (n = 267)

Nivel de significación: $p < 0,001$

Nota: se excluyeron del CMH otras mutaciones con riesgo y aquellas con variantes de significado incierto.

*Clasificamos como “*Carcinoma Ductal Infiltrante con hileras y necrosis*” a un tipo especial de carcinoma que muestra la siguiente apariencia histológica: distribución en cordones y nidos sólidos de células, con abundantes mitosis atípicas y núcleos muy pleomórficos y áreas. Muchas de estas áreas sólidas muestran amplias áreas de necrosis en su interior. Con frecuencia estos tumores son clasificados como CDI NOS (NST).

Tabla 95. Tipo histológico: CM hereditarios (*BRCA1 +* vs. *BRCA2 +*)

TIPOS HISTOLÓGICOS	CM <i>BRCA1 +</i> (n = 53)	CM <i>BRCA2 +</i> (n = 40)
Carcinoma ductal infiltrante (NST)	73,6 % (n = 39)	75,0 % (n = 30)
Carcinoma lobulillar infiltrante	0 % (n = 0)	2,5 % (n = 1)
Carcinoma mucinoso (Típicos y Mixtos)	0 % (n = 0)	2,5 % (n = 1)
Carcinoma medular (Típico y Atípico)	7,5 % (n = 4)	5 % (n = 2)
“Carcinoma Ductal Infiltrante con hileras y necrosis”	11,3 % (n = 6)	5 % (n = 2)
Carcinoma metaplásico	5,7 % (n = 3)	0 % (n = 0)
Otros tipos	1,9 % (n = 1)	10 % (n = 4)

Nivel de significación: $p > 0,05$

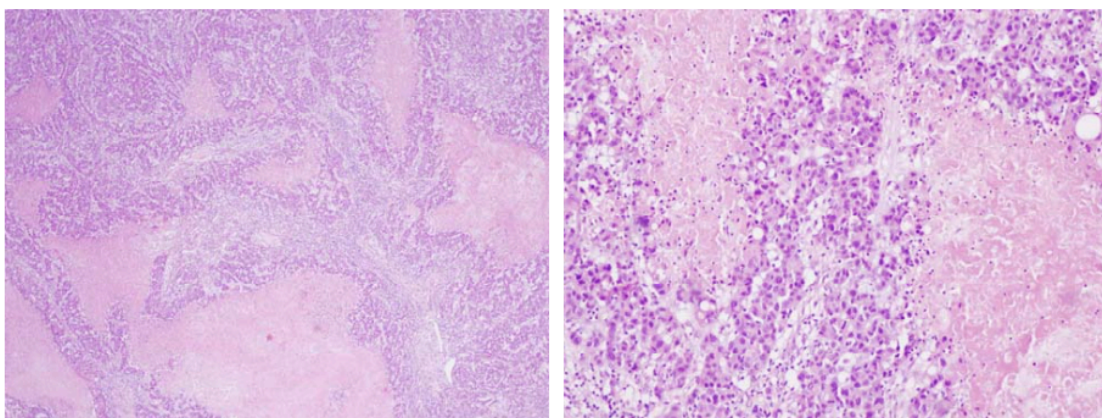


Figura 56. Carcinoma ductal infiltrante con hileras y necrosis: imagen histológica.
Imágenes histológicas de los carcinomas mamarios etiquetados como *carcinomas ductales infiltrantes con hileras y necrosis*. Muestran extensas áreas de tejido necrótico y bandas de células neoplásicas sin diferenciación tubular.

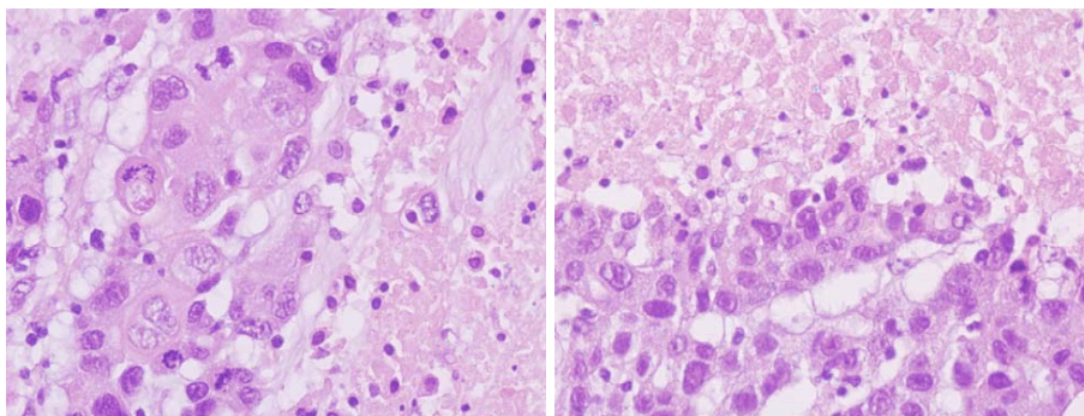


Figura 57. Carcinoma ductal infiltrante con hileras y necrosis: imagen histológica.
Imágenes histológicas (a mayor aumento) de los CM etiquetados como *CDI con hileras y necrosis*. A mayor aumento se observan células neoplásicas con marcado pleomorfismo nuclear y numerosas figuras de mitosis atípicas, dispuestas con un patrón sincitial (en hileras o bandas) y bordeando extensas áreas de necrosis.

Habitualmente, los CDI de mama que muestran esta apariencia (con hileras y necrosis) son diagnosticados como NST. Al reevaluar la apariencia histológica de una serie de 431 CM escogidos al azar observamos que un 10% de ellos mostraban este patrón en concreto (Tabla 96).

Tabla 96. Reevaluación del patrón CDI con hileras y necrosis en una serie de CM escogidos al azar

TIPO HISTOLÓGICO	SERIE DE 431 CM
Carcinoma Ductal Infiltrante (NST)	70,5 % (304)
“Carcinoma Ductal Infiltrante con hileras y necrosis”	10,2 % (44)
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	4,4 % (19)
Carcinoma Papilar Infiltrante	3,2% (14)
Carcinoma Mucinoso (Coloide)	3,0 % (13)
Resto de tipos histológicos	8,6 % (37)

Hemos valorado en nuestra serie total de casos el porcentaje de enfermas con CM que cumplían los criterios de la Guía SEOM (2020) para la selección de estudio genético. Esta guía incluye tres apartados. **1) Independientemente de la historia familiar:** Mujer con CM y CO (metacrónico o sincrónico), CM \leq 40 años, CM Bilateral \leq 40 años, CM TN \leq 60 años, CO epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa o peritoneal primario), CM masculino, Ascendencia con mutaciones fundadoras, Mutación *BRCA* somática detectada en cualquier tumor (frecuencia de alelos $> 30\%$, si se conoce), Enfermas con CM metastásico HER2 negativo elegibles para terapia con inhibidores de PARP (poli ASP-ribosa polimerasa). **2) Dos ó más familiares de primer grado con alguna combinación de las siguientes características de alto riesgo:** CM Bilateral y otro CM < 60 años, Dos casos de CM < 50 años, CM y CO, CM < 50 años + Cáncer de Próstata/Páncreas < 60 años. **3) Tres o más familiares directos con CM y/o CO y/o cáncer de próstata o páncreas:** ≥ 3 CM (al menos uno en premenopausia) y/o CO y/o cáncer de próstata (Gleason alto ≥ 7) y/o páncreas.

En la tabla 97 mostramos los resultados analizando de manera aislada solo los criterios del primero de los tres apartados (*independientemente de la historia familiar*). Al analizar la serie total, observamos que el 12,9% de las enfermas de CM (451 de 3483) cumplían estos criterios; pero al estudiar en su conjunto a las enfermas con CM que eran *BRCA1* o *BRCA2* positivas este porcentaje ascendió al 46,8% frente al resto de las enfermas de la serie (12,2%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias ($p > 0,05$) al comparar las enfermas *BRCA1* vs. *BRCA2* positivas.

Tabla 97. Criterio (1) de selección para estudio genético *BRCA1/2*

INDEPENDIENTEMENTE DE LA HISTORIA FAMILIAR: CM y CO (metacrónico o sincrónico), CM ≤ 40 años, CM Bilateral ≤ 40 años, CM TN ≤ 60 años, CO epitelial no mucinoso de alto grado (o trompa o peritoneal primario), CM masculino, Ascendencia con mutaciones fundadoras, Mutación <i>BRCA</i> somática detectada en cualquier tumor (frecuencia de alelos > 30 %), Enfermas con CM metastásico HER2 negativo elegibles para terapia con inhibidores de PARP.			
CM Hereditarios (<i>BRCA1/2</i> +)	Cumple estos criterios el 46,8 % (36 de 77)	<i>BRCA1</i> +: Cumple estos criterios: 51,2 % (22 de 43)	p > 0,05
		<i>BRCA2</i> +: Cumple estos criterios: 41,2 % (14 de 34)	
Resto de las enfermas con CM	Cumple estos criterios el 12,2 % (415 de 3406)		

Nivel de significación: $p < 0,001$

En segundo lugar hemos valorado, de manera independiente, el segundo apartado de los criterios de la Guía SEOM (*dos ó más familiares de primer grado con alguna combinación de características de alto riesgo*) (Tabla 98). Al estudiar en su conjunto las enfermas con CM *BRCA1/2* positivas el porcentaje que cumplía estos criterios era del 22,4%, mientras que en el resto de las enfermas del 3,7% ($p < 0,001$). Estos criterios los cumplían 1 de cada 3 enfermas *BRCA1* positivas frente a solo 1 de cada 10 de las *BRCA2* positivas ($p = 0,04$).

Tabla 98. Criterio (2) de selección para estudio genético *BRCA1/2*

Tabla 76: Criterio (2) de selección para estudio genético BRCA1/2			
≥ 2 FAMILIARES DE 1er GRADO CON ALGUNA COMBINACIÓN DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS DE ALTO RIESGO: CM Bilateral y otro CM < 60 años, Dos casos de CM < 50 años, CM y CO, CM < 50 años + Cáncer de Próstata/Páncreas < 60 años			
CM Hereditarios (BRCA1/2 +)	Cumple estos criterios el 22,4 % (17 de 76)	BRCA1+: Cumple estos criterios: 31,8 % (14 de 44)	p = 0,04
		BRCA2+: Cumple estos criterios: 9,4 % (3 de 32)	
Resto de las enfermas con CM	Cumple estos criterios el 3,7 % (62 de 1690)		

Nivel de significación: $p < 0,001$

En último lugar hemos valorado de manera aislada el tercer apartado de los criterios de la Guía SEOM (*tres o más familiares directos con CM y/o CO y/o cáncer de próstata o páncreas*) (Tabla 99). Observamos que en las enfermas con CM *BRCA1/2* positivas este porcentaje ascendió al 55,6% frente al 7,2% en resto de las enfermas de la serie ($p < 0,001$). Sin embargo, no observamos diferencias cuando comparamos enfermas *BRCA1* vs. *BRCA2* positivas ($p > 0,05$).

Tabla 99. Criterio (3) de selección para estudio genético *BRCA1/2*

Tabla 77: Criterio (5) de selección para estudio genético BRCA1/2			
≥ 3 FAMILIARES DIRECTOS CON CM y/o CO y/o CÁNCER DE PRÓSTATA/PÁNCREAS: ≥ 3 CM (al menos uno en premenopausia) y/o CO y/o Cáncer de Próstata (Gleason alto ≥ 7) y/o Páncreas			
CM Hereditarios (BRCA1/2+)	Cumple estos criterios el 55,6 % (40 de 72)	BRCA1+: Cumple estos criterios: 52,5 %	p > 0,05
		BRCA2+: Cumple estos criterios: 59,4 %	
Resto de las enfermas con CM	Cumple estos criterios el 7,2 % (122 de 1684)		

Nivel de significación: $p < 0,001$

Los criterios de selección para estudio genético de los genes *BRCA1/2* adoptados por la guía SEOM incluyen los 3 grupos de criterios ya mencionados y analizados de manera individualizada en las tablas 97-99. Cuando las analizamos en su conjunto (Tabla 100), es decir, incluyendo como “positivas” a todas las que cumplían al menos alguno de los criterios: observamos que una de cada cuatro (75%) enfermas de CM *BRCA1/2* (57 de 76) eran positivas frente a solo el 15% (515 de 3348) del resto de las enfermas de CM ($p < 0,001$). No obstante, al comparar las enfermas *BRCA1* frente a las *BRCA2* positivas (77,3% vs. 73,5%) no se obtuvieron diferencias significativas ($p > 0,05$).

Tabla 100. Criterios globales guía SEOM (1, 2 y 3) de selección para estudio genético *BRCA1/2*

CUMPLEN AL MENOS UNO DE LOS CRITERIOS: 1) Independientemente de la historia familiar. 2) Dos o más familiares de primer grado con alguna combinación de las citadas. 3) Tres ó más familiares directos con CM y/o C. Ovario y/o C. Próstata o Páncreas			
CM Hereditarios (BRCA 1 y 2 +)	Cumple estos criterios el 75,0 % (57 de 76)	BRCA1+: Cumple estos criterios: 77,3 % (34 de 44)	p > 0,05
		BRCA2+: Cumple estos criterios: 73,5 % (25 de 34)	
Resto de las enfermas con CM	Cumple estos criterios el 15,4 % (515 de 3348)		

Nivel de significación: p < 0,001

Para investigar la prevalencia de los tipos de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* en nuestra área sanitaria, incluimos en el análisis a todas las enfermas con CM/CO y a sus familiares directos, con o sin cáncer, que fueran portadores de alguna de estas mutaciones. Finalmente, se incluyeron 93 personas portadoras de *BRCA1* y 82 de *BRCA2* (Tablas 101 a 102).

En la Tabla 101, podemos observar como la mutación patogénica c.330A>G en el gen *BRCA1*, conocida como la variante gallega, es la más prevalente en nuestro medio (presente en 30 de 93: 32,26%), seguida de la c.3808T>G (22,6%, n = 21).

Tabla 101. Tipo de mutaciones *BRCA1* estudiadas (n = 93)

SANA	BRCA1 c.120-?_5711+?del,p.Met1-?_X1864+?del exones 1 al 24
CM 43 años	BRCA1 Deleción de los exones 1 al 13
CM 45años	BRCA1 c.330A>G (c.211A>G según HGVS); p.Arg71Gly en el exón 5 MUTACIÓN GALLEGA (n = 30)
CM Bilateral 45 y 63 años	
CM 40 años	
Cáncer Seroso Tubárico	
CM 38 años	
SANA	
CM 56 años y CO	
SANA	
CM Bilateral 37 y 44 años	
SANA	
CM Bilateral 37 y 37 años	
CM Bilateral 35 y 45 años	
CM Bilateral 42 y 53 años	
CM 63 y CCR79 y CO 82	
SANA	
SANA	
SANA	
SANO	
CM 44 años	
Leucemia	
C. Próstata 77 años	
CM 44 años	

C. Próstata y Linfoma Gástrico	
C. Útero	
CM 68 años	
C. Pulmón	
Tumor Cerebral	
CO 49 años	
CM Bilateral 33 y 33 años	
CM 27	
CM 33 años	
SANO	
SANO	
CM 35 años	BRCA1 c.951dupA (p.Thr278AsnfsX9) exón 11 (n = 6)
CO 44 años	
CM 40 años	
CO 51 años	
CM 38	BRCA1 Deleción de 4 Pares de Bases en el Gen BRCA1. Codon 264. Exón 11 (n = 3)
CO 54 años	
CM 35 años	
CO 45 años	
CM 51 años	BRCA1 c2612delCinsTT (p.P871LfsX32) exón 11 (n = 5)
CO 43 años	
CM 30 y CCR	
CM Bilateral 28 y 33 años	
SANA	BRCA1 c.3450delCAGG, pGln1111AsnfsX5b en el exón 11 (n = 4)
C. Vejiga Sarcomatoide	
CM 67 años	
CM 58 y 62 años	BRCA1 c3756_3759del (p.Ser1253Argfs*10) exón 11
Linfoma NH 36 CM 54 y 59 años	
CM 43 años	
CM 46 años	
CM 53 años	
C. Endometrio 82 años	
C. Páncreas 65 años	
CM Bilateral 36 y 47 años	
Cáncer Seroso Peritoneo	
SANA	
CM 33 años	
CM 40 y C.Endometrio 46 años	BRCA1 c.3808 T>G (c.3689 según HGVS), p.Leu1230X exón 11 (n = 21)
CM 40 años	
CO	
CM Bilateral 66 y 74 años	
CM Varón	
CM 37 años	
CO	
SANA	
SANA	
SANA	
CM 45 y CO 60 años	
SANA	
CM 48 años	
CO 57 años	BRCA1 c.3875_3878 del, (c.3756_3759del según HGVS), p.Ser1253ArgfX10 (exón11)
CM 49 años	(n = 7)
ADC Endometrio 76 años	
CM 57	
SANA	
CM 33 años y CO 49años	BRCA1 c.4185_4185+3del p.(Gln1395Hisfs*10)

CM 27 años	(n = 2)
CM 40 años	BRCA1 c.4284delAG (p.Ser1389X) del exón 12
SANA	BRCA1 c.4443del, p.Asp1482Ilefs*23
CM 69 y CO 69 años	(n = 2)
Cáncer de Pulmón	BRCA1 c.5251C>T, p.Arg1751X. Exón 20
CM Bilateral 49 y 49 años	BRCA1 c.5385insC (c.5266dup, según HGVS) p.Gln1756ProfsX74. Exón 20 (n = 4)
SANA	
CM 47 años	
Ganglioglioma Cerebral	
CM 71 años y C.Gástrico75 años	BRCA1 Delección de los exones 1 al 13 del gen BRCA1
CM 43 años	
SANA	BRCA1
CM 29 años	(n = 2)

En la Tabla 102, podemos observar cómo la mutación patogénica c.4088delA en el gen *BRCA2* fue identificada en 20 personas (24,4%) del total de las 82 mutaciones *BRCA2* estudiadas.

Tabla 102. Tipo de mutaciones *BRCA2* estudiadas (n = 82)

SANA	BRCA2 c.156-157insAlu en el exón 3
C. Endometrio 58 y CM 62	(n = 2)
CM 38 años	BRCA2 c.598delA en el exón 4
CM 30 años	(n = 2)
CM Bilateral 42 y 53 años	BRCA2 c.886delTG (c.658del, según HGVS); p.Val220IlefsX4 en el exón 8
CM 47 años	BRCA2 c.1805_1806 insA (c.1813dup según HGVS) p.Leu605AsnfsX11 en el exón 10
CM 42 años	BRCA2 c.1885delT; p.Cys419TrpfsX11 (c.1257delT, según HGVS) del exón 10
CM 44 años	(n = 2)
CM Bilateral	BRCA2 c.2041 insA (c.1813dup según HGVS) p.Leu605AsnfsX11 en el exón 10 (n = 5)
SANA	
CM 42 años	
CM Bilateral 43 y 65 años	
CM Bilateral 40 y 47 años	BRCA2 c.2878delT (p.Ser844GlnfsX11) mutación deletérea en el exón 11
SANA	BRCA2 c.3068delA; p.Asn1023ThrfsX20 en el exón 11 (n = 4)
SANA	
SANA	
SANA	
CM 55 años	BRCA2 c.3296delA (c.3068delA según HGVS) p.Asn1023ThrfsX20 del exón 11
CM 64 y Basalioma	
CM 44	BRCA2 c.3908_3909delTG; (c.3680_3681delTD, según HGVS) p.(Leu1227Glnfs*5)
SANA	(n = 2)
Timoma 49 años	BRCA2 c.4088delA, (c.3860delA según HGVS) p.Asn1287IlefsX6 del exón 11 (n = 20)
CM 50 años y Basalioma	
CM 51 años	
SANA	
CM 46 años y Basalioma	
CM 27 años	
CM 35 años	
CM 46 y CCR 55 años	
CM 70 años	
CO 64 años	
C. Vejiga	
SANO	
SANO	
SANO	

CCR	
SANA	
SANA	
C. Páncreas	
Osteosarcoma 28	
CM varón 66 yT. Cerebral	
SANA	BRCA2 c.4131_4134del CACT(c.4133_4136delCACT, HGVS) p.Thr1378ArgfsTer9 exón 11
CM Bilateral 41 y 57 años	
CM 58 años	BRCA2 c.4233_4234insA, (c.4005dupA, según HGVS) p.Phe1336IlefsX2 del exón 11 (n = 4)
SANA	
SANA	
CM 53 años	BRCA2 c.4850_4851delAA (c.4622_4623 según HGVS); p.Lys1541serfcXG
CM 36 años	BRCA2 c.4876G>T (c.4648G>T según HGVS); p.Glu1550X en el exón 11
SANA (enf. Bowen piel)	
CM 52 años	BRCA2 c.5164_5167delGAAA (c.4936-4939del según HGVS) p.Glu 1646GlnfsX23 exón 11
CM 64 años	(n = 4)
CM 61 años	
CM Bilateral 36 y 49 años	BRCA2 c.5192insA (c.4964dupA según HGVS) p.Tyr1655X en el exón 11
CM Varón 66 y 74 años	BRCA2 c.5374_5375del; p.Tyr1716Lysfx8 exón 11
CM Bilateral 55 y 58 años	(n = 2)
CM 39	BRCA2 c.6503delTT (c.6275_6276del, según HGVS) p.Leu2092ProfsX7
CM Bilateral 39 y 44 años	Variante Significado Incierto BRCA2 c7633G>A p.(Val2545Ile
CM 35 años	
SANA	BRCA2 Deleción del exón 14
CM 55 años	(n = 3)
CM 33 años	
CM 34 años	
CM 56 años	BRCA2 c.7786C>T; (c.7558C>T, según HGVS) p.Arg2520X en el exón15
Melanoma 42 años	(n = 5)
CCR 67 años	
CM 47 años	BRCA2 c.7901delAG; p.(Glu2558ValfsX7)
CM 47 años	(n = 3)
CM	
CM 44yCPáncreas 74años	
CM 59 años	BRCA2 c.8089delT; (c.7861delT segúnHGVS) pTyr2621IlefsX27 del exón 17
SANA	(n = 5)
SANA	
SANA	
SANA	
CM 62 y CCR 73 años	BRCA2 c.8396 A>G ; (c.8168 ^a >G, según HGVS) p.Asp2723Gly del exón 18
CM Varón 66 y 69 años	BRCA2 c.8488-1G>A intrón 19, provocando una pérdida del exón 20
CM Varón 54	
CM Varón 71	BRCA2 c.9382C>T (p.Arg3128Ter) exón 25
CM 34 años	(n = 4)
CM Bilateral 42 y 42 años	
CM 47 años	BRCA2 c.9610C>T; (c.9382C>T según HGVS) p.Arg3128X del exón 25
SANA	(n = 3)

En la tabla 103 se muestran las VP encontradas en otros genes de moderado/alto riesgo para CM (*BRCA*X), así como variantes de significado incierto que encontramos en nuestra serie. Destaca una variante de significado incierto en *BRCA2* (c.1184A>C), común en 4 mujeres.

Tabla 103. Otro tipo de mutaciones encontradas en nuestra serie

EDAD	OTRO TIPO DE MUTACIONES	Nº de casos (45 mujeres)
52	Gen CHEK2 variante patogénica c.349A>G p.(Arg117Gly)	1 mujer
36 y 41	Gen CHEK2: c.349A>G,pArg117Gly y Gen PALB2 (exón 4:c.1010T>C)	1 mujer
54 y 56	Gen BARD1 Positivo: c.176_177del p.(Glu59Alafs*8)	1 mujer
58	Gen BARD1 Positivo: c.176_177del p.(Glu59Alafs*8)	1 mujer
59	PALB2 (delección de los exones 1 al 10 del gen PALB2)	1 mujer
66	Gen RAD51C: c.709C>T; p.Arg273X	1 mujer
77	S.Lynch exón 9 del gen EPCAM y exón 1 del gen MSH2	1 mujer
71	Variante Significado Incierto en Gen CHEK2 c.320-5T>A (IVS2-5T>A) intrón 2 del gen	
44	Variante Significado Incierto en BRCA2 c.4930G>C (según HGMD); p.Glu1644Gln	1 mujer
55	Variante Significado Incierto en BRCA2 (c.2612C>T) y en MSH6 (c.3646+16_3646+92del)	1 mujer
46	NO se hizo estudio genético Fenotipo Síndrome CARNEY (Mixoma Mandibular + Fibroadenoma Mixoide + CM)	1 mujer
39	Variante Significado Incierto del gen PALB2	1 mujer
45 y 45	Variante NEUTRAL BRCA2 IVS4+33A>G (c.425+33 según HGVS) intrón 4 gen BRCA2	1 mujer
67	Variante Significado Incierto en BRCA2 (c.1184A>C; p.(Asn319Thr)	4 mujeres
50		
38		
59		
43	BRCA2: V. Benigna c.4258G>T Clase1;posiblementeBENIGNA c.7008-62A>G Clase2	1 mujer
39 y 45	Variante de Significado Incierto en BRCA2 (c.7633G>A p.(Val2542Ile)	1 mujer
69	Negativo en FAMILIA BRCA1 POSITIVO	1 mujer
34	Negativo en FAMILIA BRCA1 POSITIVO	1 mujer
54	Negativo en FAMILIA BRCA2 POSITIVO	1 mujer

En la tabla 104 mostramos la agregación familiar de cáncer de las mujeres sanas portadoras de mutaciones patogénicas en los genes *BRCA1/2* que justificaron la indicación para el estudio genético.

Tabla 104. Agregación familiar de cáncer en mujeres portadoras *BRCA1/2*

Mujeres <i>BRCA1</i> Positivas (sin CM)		Mujeres <i>BRCA2</i> Positivas (sin CM)	
Caso Nº 1	Madre: CO; Hermana: CM; Tía Materna: CM	Caso Nº 1	La probando: MELANOMA (1998); Hermana: CM 34; Hermana: CM 56; Prima M: CM 45; Padre: CCR 70
Caso Nº 2	Madre: CM 41 y CO 66; Abuelo M: CM 76 y C.Gástrico 88; Tío M: CCR 59; Tía P: CO; Abuelo P: Cáncer ORL 63	Caso Nº 2	Hermanas (3): CM; Sobrinas (3): CM; Tía Materna: CO
Caso Nº 3	Madre: CM 39 y CO 49	Caso Nº 3	Madre: CM 45; Tía Materna: CM; Tía Materna: CM; Prima Materna: CM
Caso Nº 4	La probando: Adenocarcinoma Pulmón Prima M: CM 38	Caso Nº 4	Madre: CO; Padre: C. Próstata Hermana: CM
Caso Nº 5	Madre: CM 38; Tía M: CM 42	Caso Nº 5	Madre: C. Ovario; Padre: C. Próstata Hermana: CM
Caso Nº 6	Madre: CM; Abuela M: CM; Hermana: CM Bilateral	Caso Nº 6	Hermana: CM 50; Hermana: CM 50
Caso Nº 7	Madre: CO; Abuela M: CM	Caso Nº 7	Madre: CO; Tía M: CO; Abuela M: C. Pulmón; Abuelo M: Leucemia;Tío M: C. Próstata

Caso N° 8	Tía Paterna: CM 33; Tía P: CO; Prima P: CM Bilat.; Primo P: CCR 50; Prima P: CM 33; Prima P: CM 35	Caso N° 8	Hermana: CO 50a
Caso N° 9	Madre: CM 55 y CO 68 Hermana: Cáncer Gástrico 45	Caso N° 9	Madre: CM y C.Páncreas; Tía M: CM; Tía M: CM; Prima M: CM; Prima M: CM; Tío M: C. Próstata
Caso N° 10	Madre: CM 49 Tía Materna: CO 58; Abuela Paterna: CM > 50	Caso N° 10	Hermana CM < 50 Sobrina CM < 50
Caso N° 11	Madre: CO 47 y CM 50	Caso N° 11	Agregación familiar de cáncer: CM, C. Páncreas y CCR
Caso N° 12	Padre: sano <i>BRCA1+</i> ; Tía P: CO 53; Tía P: CM 34	Caso N° 12	Hermana: CM
Caso N° 13	Madre: CM Bilateral; Hermana: CM Bil. Prima P: CM 38; Prima P: CM 41; Tío M: Linfoma NH	Caso N° 13	Hermana: CM 28 Tía Materna: CM
Caso N° 14	Padre: C. Pulmón; Tío P: T.Cerebral 74; Tía P: C. Ginecológico 47; Tía P: CM 68; Hermana: Leucemia; Hermana: CM; Primo P: C Próstata y Linfoma Gástrico	Caso N° 14	Padre: <i>BRCA2+</i> ; Madre: <i>RAD52C+</i> Familiar P2G: CM y Cáncer de Páncreas
Caso N° 15	Padre: C. Pulmón; Tío P: T.Cerebral 74; Tía P: C. Gine 47; Tía P: CM 68; Hermana: CM; Hermana: Leucemia; Primo P: C.Próstata y Linfoma Gástrico	Caso N° 15	Hermana: CM 50 Hermana: CM 51 Prima CM 40 Prima: CO
Caso N° 16	Madre: C útero 53 + CM 78 + Melanoma. Tío M: CCR 62; Prima M: CM 45; Hermana: CM 45 y Cáncer de Ovario 60	Caso N° 16	La probando: CM posterior al <i>BRCA</i> Hermana: CM 45 (2) Primas: CM
Caso N° 17	Madre: CM + Ovario + CCR; Abuela M: CM Tía M: CM; Hermana: CM 59 pero <i>BRCA1</i> negativo	Caso N° 17	La probando: CM posterior al <i>BRCA</i> ; Abuela Materna: CM; Madre: CM 44; Tía Materna: CM 42 Tía Materna: CM 42 + CCR
		Caso N° 18	Abuela Materna: CM; Madre: CM 44; Hermana: CM 35; Tía M: CM 42; Tía M: CM 42 + CCR

En la tabla 105 mostramos la agregación familiar de cáncer en las enfermas de CM portadoras de mutaciones patogénicas en los genes *BRCA1/2* que justificaron la indicación para el estudio genético.

Tabla 105. Agregación familiar de cáncer de mujeres con CM *BRCA1/2* positivas

ENFERMAS CM (<i>BRCA1</i> POSITIVAS)		ENFERMAS CM (<i>BRCA2</i> POSITIVAS)	
Caso n° 1 CM Bilateral 45 y 63	Madre: C. Trompa; Abuela M: CO Hermana Abuela M: CO; Primas M (2): CM; Tía M: C. Ginecológico	Caso n° 1 CM 27 años	Madre: CM 30 Tío Materno: CCR 54
Caso n° 2 CM B 32 y 55		Caso n° 2 CM 45	Madre: CM 40 Tía Materna: CM 64
Caso n° 3 CM 40	Prima M: CM 38; Prima M: CM 39	Caso n° 3 CM Bilat. 40 y 47	Madre: CM; Tías Maternas (3): CM Primas (2): CM
Caso n° 4 CM Bilateral 49 y 49	Hermana: T. cerebral; Hermana: CM 44; Tía M: CM 60; Tía M: C. Pulmón 61; Tío M: C. Pulmón 49; Tío M: C. Próstata 65	Caso n° 4 CM 56 años	Hermana: CM 34; Hermana: Melanoma 42; Prima M: CM 45 Padre: CCR 70
Caso n° 5 CM 40	Abuela P: CM y útero; Tía P: CM Primas Paternas (4): CM	Caso n° 5 CM 56 años	Padre:CCR; Hermana:Melanoma 42; Hermana: CM 56;; Prima M: CM 45

Caso nº 6 CM 43	Prima M: (2): CM <40; Prima M: CO; Prima P: CM > 50; Tía Materna: Carcinomatosis	Caso nº 6 CM 59 años	Hermana: CM; Hermana: CM Sobrinas M(2): CM; Tía Materna: CO
Caso nº 7 CM 47	Hermana: Tumor Cerebral; Hermana: CM Madre: CO	Caso nº 7 CM Bilat. 42 y 53	Madre: CM 75; Tío M: C. Pulmón 64 Abuelo Materno: CCR 89
Caso nº 8 CM 49	Hermana: CO 57	Caso nº 8 CM	Tía Abuela Materna: CM 55 Prima Materna: CM 41
Caso nº 9 CM 33	Madre: CM 44; Abuela Materna: CM 35 Hermana: CM 40; Hermana: CO 65	Caso nº 9 CM Bilat. 36 y 49	Tía Materna: CM < 50 3 Familiares P2G: CM
Caso nº 10 CM 46	Madre: C. endometrio; Hermana: Linfoma NH 40; Hermana: CM 43 y CO; Tía M: CM 45; Tía M: C. Páncreas 65; Primo M: Leucemia 15	Caso nº 10 CM 53	Madre: CM Bilateral; Abuela M: CM 49; Abuelo M: CCR 82; Hermana: CM; Padre: CCR; Abuelo P: Tumor Cerebral
Caso nº 11 CM Bilateral 36 y 47	Padre: CM varón 70 Tío Materno: C. Laringe	Caso nº 11 CM 44 (1991) Posteriorment e: C. Páncreas	Padre: C. Gástrico; Hermana: CM 59; Hermana: CM 70 y C. Páncreas 71; Hermano: C. Páncreas 60; Sobrina P: CM 40
Caso nº 12 CM 48	Madre: CO 47; Tía Materna: CO 50; Prima M: CM 40; Tío M: Cáncer ORL; Primas M (2): CO	Caso nº 12 CM 52	Madre: CM 60 y Páncreas 73; Tías M (3): CM 60, 63 y 65; Tía M: CCR; Prima M: CM 40; Hermano: C. Páncreas 58
Caso nº 13 CM 45	Abuela P: CCR 68; Tía P: C. útero 45; Tío P: CCR 68; Tío P: CCR 65; Prima P: CO 47	Caso nº 13 CM Bilateral 40 y 47	Padre: Leucemia; Hermana: CM Bilateral 43 y 65; Prima P: CM 46
Caso nº 14 CM 40	Madre: CM 47 Abuelo Paterno: CCR 70	Caso nº 14 CM Bilateral 43 y 65	Padre: Leucemia Hermana: CM Bilateral < 50 Prima P: CM 46
Caso nº 15 CM 38	Madre: CM y CO 49; Abuela M: Basalioma; Prima M: CM; Tío Abuelo M: CCR; Tía Abuela M: CM	Caso nº 15 CM 47	Padre: CM Varón
Caso nº 16 CM 49	Madre: CO 82; Prima M: CO	Caso nº 16 CM 42	Hermana: CM 44
Caso nº 17 CM 40 y C. Endometrio 46	Abuela P: CO 50; Tía Abuela P: CM 66	Caso nº 17 CM Bilateral 39 y 44	Madre: Linfoma 83 Tío Materno: Cáncer ORL Abuelo Paterno: CM 70
Caso nº 18 CM 33	Bisabuela Paterna: CO Abuela Paterna: CM 43	Caso nº 18 CM 36	Madre: C. Vesícula 65 Prima Paterna: CM 45
Caso nº 19 CM 29	Abuelo M: C. Gástrico; Abuela M: C. Pulmón; Hermana Abuelo M: CM; Prima M: CM > 40; Prima M: Leucemia; Tío M: C. Pulmón; Tía P: T. Cerebral; Abuela P: Cáncer	Caso nº 19 CM 39	Madre: CM 74 Tío Materno: C. Gástrico 80 Padre: C. óseo; Tía Paterno: CM 50
Caso nº 20 Linfoma NH 36 y CM Bilat 54 y 59	Madre: C. Útero; Hermana: CM 43 Hermana: CO 50; Tía M: CM 53 Tía M: C. Páncreas Primo: Leucemia 15	Caso nº 20 CM Bilateral 42 y 42	Padre: CM varón Hermana: CM
Caso nº 21 CM 33 y CO 49	Sobrina: CM 27	Caso nº 21 CM 62 y CCR y C. Tiroides	Hermanos (3): CCR 73, 75 y 76
Caso nº 22 CM Bilateral 28 y 33	Abuela M: C. Ginecológico; Hermanas (2): C. Transicional de vejiga y diferenciación escamosa; Tía M: T. Cerebral; Prima M: CM 32;	Caso nº 22 CM 64 y Basalioma	Abuela Paterno: CM Hermano: Astrocitoma Hermano: Astrocitoma Familiar 3G: Leucemia

Caso nº 23 CM 37	Madre: CM; Abuela M: CM; Tía M: CM Prima M: CM; Hermana: CO; Prima M: CO	Caso nº 23 CM 40	Padre: CM varón 60; Tío Paterno: Policitemia Vera; Tío M: C. Esófago
Caso nº 24 CM Bilateral 37 y 37	Madre: CM Bilateral Tío Materno: Linfoma NH Prima Paterna: CM 38 Prima Paterna: CM 41	Caso nº 24 CM 35	Madre: CM 59 y Páncreas 62; Tío M: C. Papilar Tiroides 60; Primo M: Linfoma H 43; Abuelo M: C. ORL 55 Padre: C. Próstata 60; Abuela P: CO 69
Caso nº 25 CM 35	Abuela Materna: CM y CCR; Madre: CO 45 Tía M CO 43; Tía M: CM 51; Tío M: C. Laringe; Primo M: C. Escamoso Labio 27 y Seminoma 35	Caso nº 25 CM 46 y CCR 55	Padre: C. Vejiga; Tía P: CM; Tía P: CO; Tío P: CCR; Tío P: Cáncer ORL; Primo P: Osteosarcoma 28; Primo P: CM varón y T. Cerebral; Hermano: CCR
Caso nº 26 CM 27	Madre: CO 49; Abuela M: CM bilateral Abuela Paterna: CM 74	Caso nº 26 CM 38	Madre: C. Endometrio Hermana: CM 30
Caso nº 27 CM Bilateral 42 y 53	Madre: CM Bilateral 32 y 62; Hermana: CM Bilateral 35 y 45; Hija: CM 28; Sobrina M: CM 29; Sobrina M: CM 32	Caso nº 27 CM 30	Madre: C. Endometrio Hermana: CM 38
Caso nº 28 CM B 58 y 62	Tía M: CCR; Prima M: C. Páncreas; Tío P: CCR; Tía P: C. Gástrico; Tía P: CO 30	Caso nº 28 CM 51	Hermana: CM 50 Prima CM 40; Prima: CO
Caso nº 29 CM 63 y CCR 79 y CO 82	Madre: CM 75; Hermana: CM 53 Hermana: CO 81; Tío M (2): C. Próstata	Caso nº 29 CM 50 y Basalioma	Hermana: CM 51 Prima: CM 40 Prima: CO
Caso nº 30 CM 45 y CO 60	Madre: C útero 53 y CM 78 y Melanoma. Tío Materno: CCR 62 Prima Materno: CM 45	Caso nº 30 CM Bilateral 41 y 57	Tía Abuela Paterna: CM Primas Paternas (3): CM
		Caso nº 31 CM 44	Padre: sano BRCA2 +; Hermana CM 42; Abuelo Paterno: C. ORL
		Caso nº 32 CM 33	Madre: Melanoma 42; Tía M: CM 34 Tía M: CM Bilat 56 y 65; Tía M: CCR 66; Prima M: CM 45
		Caso nº 33 CM 47	Madre: M 47 Abuela Materna: CM 45
		Caso nº 34 CM 44	Madre: CM 5 Tío Materno: cáncer

Resaltar que después del CM, el CO es el más prevalente: existía al menos un caso de CO en el 50% de las familias *BRCA1* positivas (15 de 30) y un 15% entre las familias *BRCA2* positivas. Por el contrario, el CCR fue más prevalente en las familias *BRCA2* positivas: 26% (9 de 34) frente a sólo el 16% (5 de 30) en las familias *BRCA1* positivas. De entre los otros cánceres asociados a la mutación *BRCA1* destacan: cáncer útero/endometrio, tumores cerebrales, adenocarcinomas de próstata y páncreas y leucemias/linfomas. De entre los otros cánceres asociados con más frecuencia en los familiares de los casos probando *BRCA2* positivos destacamos los tumores cerebrales, el CM del varón, el melanoma, las leucemias/linfomas, los adenocarcinomas de páncreas y los osteosarcomas.

5.5. SEGUIMIENTO DE MÁS DE 40 AÑOS DE UNA COHORTE DE 50 FAMILIAS.

Hemos realizado un seguimiento exhaustivo durante más de 40 años de 50 familias (seleccionadas al azar de nuestra serie), donde el probando es una mujer diagnosticada de CM en la década de los 70 y 80s (Tabla 106).

Tabla 106. Cohorte se seguimiento durante >40 años (probando: mujer con CM, n = 50 familias)

Familia nº 1: CM 57 años (1982) FENOTIPO CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (BRCA1 Positivo)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Madre: CO	NO	NO
Hermanos (1 M + 1 H)	Hermana: Adenocarcinoma Endometrio 2014	BRCA1 + (2019)	NO
Hijos (3 M)	Hija: CO 2011	BRCA1 + (2014)	Mastectomía (2015)
Otros	Sobrina nieta: CM 2013 (BRCA1+) Prima: CO	BRCA1 + (2019) NO	NO NO
Familia nº 2: CM 50 años (Falleció 1983) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	No cáncer	NO	NO
Hermanos (sólo 1 M)	No cáncer		
No ha tenido hijos	No cáncer		
Familia nº 3: CM 80 años (Falleció 1983) FENOTIPO CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1 M + 1 H)	Se desconoce		
Hijos (2 M + 4 H)	Hermana: CM 91 años Hermana: Basalioma 87 años + CM 87 años Hermano: Adenocarcinoma Próstata 72 años		
Otros	Nieta (madre con CM): CM 54 años		
Familia nº 4: CM 67 años (1978) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1 M)	No cáncer		
Hijos (1 H)	Hijo: Adenocarcinoma Próstata 68 años		
Familia nº 5: CM Falleció 52 años (1983) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	No cáncer	NO	NO
Hermanos (2 M)	Hermano: Melanoma 78 años Hermano: Adenocarcinoma de Próstata 82 años		
Hijos (6 H + 2 M)	No cáncer		
Familia nº 6: CM 43 años (1974) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
No tiene hermanos			
Hijos (1 M)	Hija: CM a los 42 años (2008)		

Familia nº 7: Falleció 56 años CM (1983) CANCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1 H + 1 M)	Hermana: CM 90 años (2020)		
Hijos (6: 3 H + 3 M)	No cáncer		
Otros	Sobrino: Linfoma Hodgkin 46 (1997) y Basalioma 68(2019)		
Familia nº 8: CM Falleció a los 52 años (1983) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	No cáncer	NO	NO
Hermanos (4 H)	Hermano: Adenocarcinoma de Próstata 73 años (2015) Hermano: Melanoma 80 años (2019) Hermano: Carcinoma de Células Basales Cutáneo		
Hijos (1 M)	No cáncer		
Familia nº 9: CM 44 años (1980) CANCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	No cáncer	NO	NO
Hermanos (2: 1H+1M)	Hermana: CM 77 años (2014)		
Hijos (1 M)	No cáncer		
Otros	Abuelo: Adenocarcinoma Gástrico		
Familia nº 10: CM 22 años (1979) CANCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	No Cáncer	NO	NO
Hermanos (5: 1H+4M)	Hermana: CM 42 años (2011) Hermana: Carcinoma Papilar de Tiroides 40 años (1994)		
Hijos (3: 2 H + 1 M)	No cáncer		
Familia nº 11: CM Falleció 78 años (1983) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1 H)	No cáncer		
Hijos (3: 1 H + 2 M)	No cáncer		
Familia nº 12: CM Falleció 57 años (1983) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	No cáncer	NO	NO
Hermanos (5: 3 H + 2 M)	Hermano: C. Próstata 75 años y C. Escamoso Esófago 78 años		
Hijos (1 H + 1 M)	No cáncer		
Familia nº 13: CM Falleció 51 años (Falleció 1983) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos	Hermana: Basalioma 63 años		
Hijos (2 M + 1 H)	No cáncer		

Familia n° 14: CM Falleció 46 años (1983) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Padre: Falleció por Adenocarcinoma Próstata	NO	NO
Hermanos (8: 3 M+5 H)	Hermana: CM 58 a + Linfoma HodgKin 59 años		
Hijos (2 H + 2 M)	No cáncer		
Familia n° 15: CM Falleció 67 años (1978) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
No tiene Hermanos			
Hijos (1 H + 1 M)	No cáncer		
Familia n° 16: CM 47 años (1977) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (5: 1 H + 4 M)	Hermano: Adenocarcinoma de Próstata 80 años (2009) Hermana: CCR 74 años (2013)		
Hijos (3 H)	No cáncer		
Familia n° 17: CM 71 años (1975) FENOTIPO CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermana (1M)	Se desconoce		
Hijos (3: 2 H + 1M)	Hijo: Adenocarcinoma de Próstata 70 años Hijo: Cáncer de Rinón 68 años Hija: CM 72 años (2010) y Basalioma 74 años (2012)		
Otros	Nieta: CM 38 años y Basalioma 45 años		
Familia n° 18: CM Falleció a los 66 años (1979) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (3: 2H + 1 M)	Hermano: Hepatocarcinoma 76 años (1996) Hermano: Adenoca. Próstata 78 años (2002)		
Hijos (1 M)	No cáncer		
Familia n° 19: CM Falleció 59 años (1979) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (2 M)	No cáncer		
Hijos (4: 3 H + 1 M)	Hijo: Adenoca Próstata 63 años (2013) Hijo: Hepatocarcinoma 62 años (2017) Hijo: Plasmocitoma vertebral 45 años (2005)		
Familia n° 20: CM 22 años (1979) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (2H)	No cáncer		
No Hijos	No cáncer		
Familia n° 21: CM Falleció 58 años (1979) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (2 H + 1 M)	No cáncer		
Hijos (4: 1 H + 3 M)	Hijo: Adenocarcinoma Recto 75 años (2020)		

Familia n° 22: CM 37 años (1988) Falleció 41 años FENOTIPO CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Padre: Cáncer de Pulmón 76 años (1995)	NO	1 Hermana Histerectomía + anexectomía Motivo: Quiste Benigno Ovario
Hermanos (7M)	Hermana: CM 39 años (1998) Hermana: CM 46 años (1999) Hermana: CM 38 (2001) C. Papilar Tiroides 46 años (2009)		
Hijos (4: 2 + 2)	No cáncer		
Familia n° 23: CM Falleció 58 años (Falleció 1979) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (4: 3 H + 1 M)	No cáncer		
Hijos (4: 3 H + 1 M)	Hermana: CM 38 años y Adenocarcinoma Pulmón 59 años		
Familia n° 24: CM 74 años (1978) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1 H)	No cáncer		
Hijos (3: 2 H + 1 M)	Hijo: Cáncer ORL		
Otros	Nieta: CM Bilateral 39 años y 45 años (2008 y 2013) Nieta: Ependimoma Lumbar		
Familia n° 25: CM 50 años (1974) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (3 M)	No cáncer		
Hijos (3 H)	Hijo: C. Próstata 68 (2016) y CCR 72 (2020)		
Otros	Sobrino: Adenocarcinoma Recto 61 años (2001) Nieto: Macroprolactinoma 41 años (2015)		
Familia n° 26: CM 57 años (1979) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos 7 (3 H + 4 M)	Hermana: Leucemia Mieloide Aguda 85 años Hermano: CCR 84 años Hermana: Ca. Escamoso Cutáneo 88 años		
Hijos 3 (2 H + 1 M)	Hijo: Carcinoma Escamoso Pulmón 75 años (2020)		
Familia n° 27: CM 58 años y Carcinoma de Esófago (1976) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1 H)	Hermano: Falleció de cáncer (se desconoce localización)		
Hijos 6 (2 H + 4 M)	Hija: CM 58 años (2009)		
Familia n° 28: CM 57 años (1977) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1H + 2M)	Hermana: CM 64 años (1986)		
No ha tenido hijos			

Familia n° 29: CM 62 (1974) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (7: 4 H + 3 M)	Hermano: Carcinoma de Vejiga 81 años (1998) Hermano: Adenocarcinoma de Próstata 84 años (2013)		
Hijos (2 H)	Hijo: Adenocarcinoma de Próstata 78 años (2011)		
Familia n° 30: CM Falleció 65 años (1980) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (4: 1 H + 3 M)	Hermana: CCR 86 años Hermano: Carcinoma Neuroendocrino Cutáneo 91 años		
Hijos 2 M	No cáncer		
Otros	Sobrina: Cáncer de útero		
Familia n° 31: CM Falleció 58 años (1981) AGREGACIÓN FAMILIAR INTENSA DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (10: 5 H + 5 M)	Hermano: Cáncer de Páncreas 79 años Hermano: Cáncer de Próstata 84 (2008) y Páncreas 89 años (2014) Hermana: CM 67 años (1996) y Adenocarcinoma Endometrio y Basalioma Hermano: Cáncer de Próstata 74 años (2006)		
Hijos (2 H)	Hijo: Carcinoma Transicional de Pelvis Renal y de Vejiga Hijo: Adenocarcinoma Etmoides 52 y C. Transicional Vejiga 65 años		
Familia n° 32: CM 74 años (1980) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
No tiene hermanos			
Hijos (2 H)	No cáncer		
Familia n° 33: CM 43 años (1977) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (4: 5 H + 3 M)	Hermano: Carcinoma de Vejiga y Cáncer de Próstata 63 años Hermana: Leucemia M. Aguda		
Hijos (1 M)	No cáncer		
Familia n° 34: CM 39 años (1980) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	No cáncer	NO	NO
Hermanos (4: 3 H + 1 M)	Hermano: Adenocarcinoma de Próstata 75 años (2008) Hermano: Hepatocarcinoma		
Hijos (2: 1 H + 1 M)	No cáncer		

Familia n° 35: CM 50 años (1975) AGREGACIÓN FAMILIAR INTENSA DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Padre falleció por cáncer 81 años	NO	NO
Hermanos (4 H)	Hermano: Adenocarcinoma de Vesícula Biliar 82 años (2001) Hermano: Adenocarcinoma de Colon 83 años (2007) Hermano: Carcinoma Microcítico de Pulmón 71 años (2002)		
Hijos (4: 3 H + 1 M)	Hijo: CCR y Carcinoma Escamoso Pulmón Hijo: Siringoma Condroide Hijo: Macroadenoma Hipófisis		
Familia n° 36: CM Falleció 64 años (1983) FENOTIPO DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Madre: Falleció de Cáncer (No sabemos localización)	NO	NO
Hermanos 5 (3 H + 2 M)	Hermana: CM Hermano: Adenoca. Gástrico. Falleció 77 años (2001) Hermano: C. Transicional de Vejiga 78 años (2006) Hermana: CM Bilateral 50 y 64 (1982 y 1996) y Cáncer Transicional de Vejiga 72 años (2004)		
Hijos (4: 2 H + 2 M)	No cáncer		
Otros	Nieta: Cáncer de Pulmón 51 años Sobriño: Adenocarcinoma Gástrico 54 años (2006)		
Familia n° 37: CM 63 años (1975) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1 H)	Hermano: Falleció de cáncer (se desconoce localización)		
Hijos (6: 2 H + 4 M)	Hija: CM 58 (2009)		
Familia n° 38: CM 67 años (1980) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR Y AGREGACIÓN DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (3: 1 H + 2 M)	Hermana: Falleció de CM (2002) Hermana: Falleció de Cáncer de Huesos (1990)		
Hijos (2: 1 H + 1 M)	Hijo: Adenocarcinoma de Recto		
Otros	Sobrina: Adenocarcinoma de Páncreas		
Familia n° 39: CM 52 (1979) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
No tiene hermanos			
Hijos (3 M)	Hermana: CM Falleció 68 años		

Familia n° 40: CM Falleció 50 años (1980) AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Padre: Adenocarcinoma Gástrico	NO	NO
Hermanos (2 M)	Hermana: Cáncer Escamoso Infiltrante Cutáneo 91 años (2014)		
Hijos (2 M)	No cáncer		
Otros	Sobrina: Cáncer de útero		
Familia n° 41: CM Bilateral 53 años (1978) FENOTIPO DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres		NO	NO
Hermanos (7: 4 H + 3 M)	Hermana: CM 80 (1997) y Cáncer Gástrico 93 años (2011) Hermana: CM 67 años (1988) Hermana: CM 62 años (1988)		
No ha tenido hijos			
Otros	Abuela Materna: CM > 80 años Sobrina nieta: CM 25 años		
Familia n° 42: CM 38 años (1981) AGREGACIÓN FAMILIAR INTENSA DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Madre: Cáncer Ginecológico. Falleció 89 años	NO	NO
Hermanos (4: 1 H + 3 M)	Hermano: C. Vejiga 68 (1997) y CCR 71 años (2000) Hermana: Adenocarcinoma Gástrico Difuso 59 años (2008) Hermana: Glioblastoma Multiforme 63 años (2014)		
Hijos (5: 1 H + 4 M)	No cáncer		
Otros	Sobrina: C Papilar de Tiroides 46 años (2009)		
Familia n° 43: CM 52 años (1983) CM FAMILIAR y AGREGACIÓN DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos 6 (5 H + 1 M)	Hermano: CCR 82 años (2005) Hermano: Cáncer de Pulmón 83 años (2014) Hermano: Mesotelioma Maligno 85 años (2004)		
No tiene hijos			
Otros	Sobrina: CM bilateral 55 (2002) y 67 años (2014). Sobrino: Ca Escamoso Suelo de la boca (2016)		
Familia n° 44: CM 75 años (1971) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
No tiene hermanos			
No tiene hijos			
Familia n° 45: CM 25 años (1981) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos 3 (1 H + 2 M)	No cáncer		
Hijos (1 H + 1 M)	No cáncer		

Familia n° 46: CM 50 años (1982) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (1 M)	No cáncer		
Hijos (4 H)	No cáncer		
Familia n° 47: CM 70 (1975) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (2 M)	Hermana: Carcinoma Transicional de Vejiga 77 (2008)		
No tiene hijos			
Familia n° 48: CM 82 años (1982) CM FAMILIAR y AGREGACIÓN DE CÁNCER (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (9: 5H + 4 M)	Hermana: CM 85 años (2000) Hermana: CCR 77 años (2020)		
Hijos (1 M)	No cáncer		
Otros	Nieta: Leucemia Linfoblástica Aguda 7 años Sobrina: CM Triple Negativo 72 años (2020)		
Familia n° 49: CM Falleció 59 años (1979) CÁNCER DE MAMA FAMILIAR (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	Se desconoce	NO	NO
Hermanos (2 M)	Hermana: CM 37 (1982) y T. Filodes Maligno 42 años (1986)		
Hijos (1H)	No cáncer		
Familia n° 50: CM 53 años (1977) CM ESPORÁDICO (No estudio genético)		Estudios Genéticos	Medidas Profilácticas
Padres	No cáncer	NO	NO
Hermanos (1 M)	No cáncer		
Hijos (1H)	No cáncer		

En la tabla 107 clasificamos, en función del tipo de agregación familiar de cáncer, a estas 50 familias seguidas durante más de 50 años a partir de un caso de CM (probando diagnosticada de CM durante las décadas 70s y 80s en nuestra área sanitaria).

Tabla 107. Clasificación de la cohorte en función del tipo de cáncer	
Tipo de Cáncer en función Hª Familiar	Nº casos (porcentaje)
CM Esporádico o con agregación familiar de cáncer (sin ningún caso de CM)	30 (60 %)
CM Familiar (al menos un CM en la familia, sin cumplir criterios des CMH)	14 (28 %)
CM Hereditario (incluimos fenotipos hereditarios con/sin estudio genético)	6 (12 %)

5.6. SALPINGO-OOFORECTOMÍAS BILATERALES PROFILÁCTICAS

Analizamos los hallazgos anatomopatológicos de 90 SOBP realizadas a mujeres (con y sin CM previo) portadoras de mutación en *BRCA1/2* (Tabla 108).

Nos llamó la atención el hecho de que en esta muestra, relativamente pequeña, se encontraron lesiones malignas a nivel del epitelio tubárico en 4 mujeres (4,4%). Una de las mujeres, portadora sana de una mutación en el gen *BRCA1* (conocida desde el 2006), fue diagnosticada diez años más tarde de un carcinoma seroso tubárico infiltrante (pT1a) en la pieza de la SOBP. A otra mujer sana, también portadora de mutación en el gen *BRCA1* (conocida desde 2015), se le realizó la SOBP cuatro años más tarde encontrándose un carcinoma seroso intraepitelial tubárico. A otra mujer, diagnosticada de CM a los 46 años (2011) y de la mutación *BRCA1* en 2016, se le detectó una lesión intraepitelial tubárica serosa en la pieza de la SOBP (2017). A la última mujer, diagnosticada de CM a los 47 años (2017), con estudio genético positivo para *BRCA2* (en 2018), se le realizó la SOBP en 2019 y se encontró un carcinoma seroso intraepitelial tubárico con focos de microinvasión. Las cuatro mujeres están afortunadamente sanas y libres de enfermedad en el momento actual.

Tabla 108. Anatomía Patológica de las salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas realizadas a mujeres portadoras de mutaciones con y sin cáncer de mama previo.

	SALPINGO-OOFORECTOMÍAS BILATERALES PROFILÁCTICAS HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS		
	SAR	LESIONES BENIGNAS	LESIONES MALIGNAS
BRCA1 + Enfermas CM n = 23	n = 21	Ovario: Endometriosis (n = 1)	Lesión Intraepitelial Tubárica Serosa (n = 1)
BRCA1 + Mujeres sin CM previo n = 19	n = 16	Ovario: Cistoadenoma Seroso (n = 1)	Carcinoma Seroso Tubárico (pT1a) (n = 1) Carc. Seroso Intraepitelial Tubárico (n = 1)
BRCA2 + Enfermas CM n = 29	n = 23	Tejido peritubárico: Endometriosis (n = 1) Ovario: Quistes Germinales y Quistes Teca Luteínicos (n = 1) Ovario: Quistes de Inclusión Epiteliales (n = 2) Ovario: Hemangioma capilar y Fibroma (n = 1)	Carc. Seroso Intraepitelial Tubárico con focos microinvasión (n = 1)
BRCA2 + Mujeres sin CM previo n = 19	n = 15	Ovario: Quistes de Inclusión Epiteliales (n = 1) Ovario: Quistes de Inclusión Germinales (n = 1) Ovario: Endometriosis (n = 1) Ovario: Cistoadenoma Seroso (n = 1)	

Nota: SAR: Sin alteraciones relevantes

En las tablas 109 y 110 mostramos de manera más detallada (caso por caso) la cronología de los eventos: edad del cáncer (en las enfermas con CM previo), del diagnóstico genético y la fecha de la SOBP en las mujeres sanas portadoras de *BRCA1/2* (Tabla 109) y entre las enfermas con CM portadoras de *BRCA1/2* (Tabla 110).

Tabla 109. Salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas en portadoras *BRCA1/2*

Mujeres <i>BRCA1</i> Positivas (sin cáncer de mama)		Mujeres <i>BRCA2</i> Positivas (sin cáncer de mama)	
BRCA1:2006	2016: Carcinoma Seroso Tubárico (pT1a)	BRCA2: 2010	2016: Ovario con Quistes de Inclusión Epiteliales
BRCA1: 2009	2010: Sin alteraciones	BRCA2: 2010	2014: Sin alteraciones 2015: TIMOMA
BRCA1: 2009	2011: Sin alteraciones	BRCA2: 2011	2016: Sin alteraciones
BRCA1: 2009	2011: Sin alteraciones	BRCA2: 2014	2014: Sin alteraciones
BRCA1: 2011	2013: Sin alteraciones	BRCA2: 2014	2014: Sin alteraciones
BRCA1: 2011	2014: Sin alteraciones 2020: Carcinoma Seroso Peritoneo	BRCA2: 2014	2014: Sin alteraciones
BRCA1: 2011	2016: H+SOB: Sin alteraciones 2018: C. Vejiga Sarcomatoide	BRCA2: 2014	2014: Sin alteraciones
BRCA1: 2013	2014: Sin alteraciones 2019: Adenocarcinoma de Pulmón	BRCA2: 2014	2014: Sin alteraciones
BRCA1: 2013	2014: Sin alteraciones	BRCA2: 2014	2015: Cistoadenoma Seroso de Ovario
BRCA1: 2014	2016: Sin alteraciones	BRCA2: 2014	2014: Sin alteraciones 2015: CM In Situ
BRCA1: 2015	2016: Sin alteraciones	BRCA2: 2014	2014: Sin alteraciones 2016: CM Infiltrante
BRCA1: 2015	2019: Mastectomía Profiláctica 2019: Carcinoma Seroso Intraepitelial Tubárico	BRCA2: 2014	2014: Sin alteraciones 2016: CM Infiltrante
BRCA1: 2017	2018: Sin alteraciones	BRCA2: 2014	2015: Sin alteraciones Previo: Melanoma (1998)
BRCA1: 2018	2020: Sin alteraciones	BRCA2: 2014	2016: Ovario con Quistes de Inclusión Germinales
BRCA1: 2019	2020: Sin alteraciones	BRCA2: 2015	2015: Sin alteraciones
BRCA1: 2019	2020: Sin alteraciones	BRCA2: 2015	2016: Sin alteraciones 2018: CM Infiltrante
BRCA1	2016: H+DA: Sin alteraciones	BRCA2: 2017	2018: Endometriosis Ovárica
BRCA1	2018: Ovario: Cistoadenoma Seroso	BRCA2: 2019	2020: Sin alteraciones
BRCA1: 2017	2020: Sin alteraciones 2020: CM Infiltrante: 38 años	BRCA2: 2019	2020: Sin alteraciones

Nota: H (Histerectomía), SOB (salpingo-ooforectomía bilateral)

Destacamos un hecho a tener siempre presente, se ha demostrado que la SOBP reduce el riesgo de CO, trompa y peritoneal primario; pero existe un riesgo residual de carcinoma peritoneal primario. Hecho que también podemos observar en nuestra serie: una de las mujeres sanas portadora de mutación en el gen *BRCA1* (conocida desde 2011) y a quien se le había practicado una SOBP en 2014 (sin hallazgos patológicos relevantes), presentó seis años más tarde (2020) un carcinoma seroso peritoneal primario. Además existe riesgo de encontrar un CO o un cáncer tubárico oculto en la pieza de la SOBP. En dos de las 19 mujeres sanas (10,5%) portadoras de

mutación en *BRCA1*, a quienes se les practicó una SOBP se encontraron carcinomas serosos tubáricos, en un caso infiltrante (pT1a) y en otro intraepitelial. No se encontraron neoplasias malignas en las SOBP realizadas a las mujeres sanas portadoras de mutación en el gen *BRCA2*.

Tabla 110. Salpingo-ooforectomías bilaterales profilácticas en mujeres con CM *BRCA1/2+*

Enfermas con CM (<i>BRCA1+</i>)		Enfermas con CM (<i>BRCA2+</i>)	
CM Bilateral 37 y 37 (2004)	BRCA1 2007: Sin alteraciones	CM 50 (2007) y Basalioma	BRCA2 (2010) 2011: H+DA: Sin alteraciones
CM 63 (1991) y CCR 79 (2008) y CO 82 (2011)	BRCA1: 2013 NO SE REALIZÓ SOBP 2011: CO 82 años (posterior al CM y CCR)	CM Bilateral 40 (2003) y 47 (2010)	BRCA2: 2012 2012: Endometriosis en el tejido peritubárico
CM Bilateral 28 (1990) y 33 (1996)	BRCA1: 2008 2012 H+DA: Sin alteraciones	CM 44 (2008)	BRCA2 2013: Sin alteraciones
CM 40 (1990)	BRCA1: 2013 2013: Sin alteraciones	CM Bilateral 36 (1999) y 49 (2012)	BRCA2: 2012 2014: Sin alteraciones
CM Bilateral 49 y 49 (2012)	BRCA1: 2013 2014: Sin alteraciones	CM 38 (2008)	BRCA2: 2014 2014: Sin alteraciones
CM Bilateral 36 (2003) y 47 (2014)	BRCA1: 2014 2015: Sin alteraciones	CM 33 (2013)	BRCA2 2014: Sin alteraciones
CM 48 (2013)	BRCA1: 2013 2015: Sin alteraciones	CM 45 años (2014) Basalioma	BRCA2: 2014 2015: Sin alteraciones
CM Bilateral 32 (1986) y 55 (2009)	BRCA1: 2015 2015: Sin alteraciones	CM 27 años (1999)	BRCA2: 2014 2015: Sin alteraciones
CM 45 (2012)	BRCA1: 2014 2015: Sin alteraciones	CM 27 años (1999)	BRCA2: 2014 2015: Sin alteraciones
CM 45 (1998) y CO 60 (2015)	BRCA1: 2016 NO SE REALIZÓ SOBP 2015: CO 60 años	CM 56 años (2010)	BRCA2: 2014 2015: Sin alteraciones
CM 35 (2016)	BRCA1: 2016 2016: Sin alteraciones	CM 34 años (2004)	BRCA2:2011 2015: Quistes Germinales y Teca Luteínicos ováricos
CM Bilateral 45 (1997) y 63 (2015)	BRCA1: 2015 2016: Sin alteraciones	CM 59 años (2013)	BRCA2: 2014 2015: Sin alteraciones
CM 43 (2011)	BRCA1: 2016 2016: Sin alteraciones	CM 44 (2016)	BRCA2 (2016) 2016: Sin alteraciones
CM 27 (2015)	BRCA1 2017: Sin alteraciones	CM Bilateral 39 (2008) y 44 (2014)	BRCA2:2020 2016: Ovario con Quistes de Inclusión Epiteliales
CM Bilateral 42 (2000) y 53 (2011)	BRCA1 2017: Sin alteraciones	CM 53 (2013)	BRCA2: 2015 2016: Ovario con Quistes de Inclusión Epiteliales
CM Bilateral 58 (2008) y 62 (2012)	BRCA1: 2017 2017: Sin alteraciones	CM 44 (1991)	BRCA2: 2013 2016: Sin alteraciones Posteriormente: Cáncer de Páncreas
CM 40 años (2001)	BRCA1: 2016 2017: Sin alteraciones	CM 52 (2002)	BRCA2: 2011 2016: Sin alteraciones
CM 47 (2005)	BRCA1:2014 2017: Sin alteraciones	CM Bilateral 40 (1995) y 47 (2002)	BRCA2: 2015 2017: Sin alteraciones

CM 46 (2011)	BRCA1:2016 2017: Lesión Intraepitelial Tubárica Serosa	CM Bilateral 42 (2006) y 53 (2017)	BRCA2: 2012 2017: Sin alteraciones
CM 33 (2011)	BRCA1:2011 2017: Sin alteraciones	CM 42 (2011)	BRCA2: 2016 2017: Sin alteraciones
CM 40 (2017)	BRCA1:2017 2017: Ovario con Quistes Endometriósicos	CM 36 (1998)	BRCA2: 2016 2017: Sin alteraciones
CM 40 (2011) y C.Endometrio 46 (2017)	BRCA1: 2017 2017: H+SOB: Carcinoma Seroso Endometrio	CM Bilateral 43 (1989) y 65 (2011)	BRCA2:2017 2018: Hemangioma capilar ovárico y Fibroma ovárico
CM 37 (1987)	BRCA1: 2019 2017: Sin alteraciones	CM 47 (2017)	BRCA2: 2018 2019: Sin alteraciones
CM 49 (2012)	BRCA1: 2018 2018: Sin alteraciones	CM 47 (2017)	BRCA2: 2018 2019: Carcinoma Seroso Intraepitelial Tubárico con focos microinvasión
CM 33 (2003) y C. Ovario 49 (2018)	BRCA1: 2019 NO SE REALIZÓ SOBP 2018: CO 49 años (Posterior al CM)	CM 62 (2005) y CCR y C.Papilar Tiroides	BRCA2: 2017 2019: Sin alteraciones
CM 33 (2012)	BRCA1: 2013 2020: Sin alteraciones	CM 64 (2018) y Basalioma	BRCA2:2018 2019: Sin alteraciones
CM 29 (2007)	BRCA1: 2019 2020: Sin alteraciones	CM 35 (2017)	BRCA2: 2017 2018: Criopreservación de ovocitos 2019: Sin alteraciones
		CM 30 (2004)	BRCA2: 2014 2019: Sin alteraciones
		CM Bilateral 41 (2003) y 57 (2019)	BRCA2: 2019 2020: Sin alteraciones

Nota: H (Histerectomía), SOB (salpingo-ooforectomía bilateral)

En la tabla anterior (Tabla 110) se incluyen tres enfermas con CM (*BRCA1* positivas) sin SOBP que fueron diagnosticadas de un carcinoma seroso de ovario infiltrante de alto grado. Una cuarta enferma diagnosticada en 2011 de CM a los 40 años, portadora de la mutación *BRCA1* (2017), fue diagnosticada de un carcinoma seroso de endometrio al serle realizada en 2017 una histerectomía con anexectomía bilateral de intención profiláctica.

5.7. DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

El DGP es prácticamente inexistente en nuestra área sanitaria entre las familias portadoras de mutaciones en genes de alta penetrancia para el CM y CO. Solamente hemos conocido el caso de una mujer sana, portadora de una mutación patogénica en el gen *BRCA1*, que en su momento inició los trámites para poder acceder a esta técnica e intentar tener descendencia libre de esta mutación. Lamentablemente, mientras estaba a la espera de poder recibir autorización para la misma y antes de superar todos los trámites y dificultades que nos detalló, la mujer fue diagnosticada de un CM, que frenó sus deseos de maternidad.

6. DISCUSIÓN

6.1. SERIE GLOBAL DE CÁNCERES DE MAMA FEMENINOS

Hemos realizado un enorme esfuerzo por incluir en nuestra base de datos al mayor número posible de enfermas de CM diagnosticadas y/o tratadas en nuestra área sanitaria. Afortunadamente, ya disponíamos de los datos de una serie histórica de mujeres diagnosticadas de CM desde la década de los 70s e incluso antes. Esta información fue esencial, ya que esto nos permitió contrastar y verificar la agregación familiar de CM que nos comunicaban los casos probando. El hecho de que ADICAM dispusiera de sedes en Cangas, Moaña, Vigo y Pontevedra nos facilitó y abrió todavía más la cobertura del área sanitaria. Ambas situaciones nos ayudaron a mejorar la calidad y fiabilidad de los árboles genealógicos construidos.

Finalmente, incluimos en nuestro registro: la edad, momento del diagnóstico y tipo histológico de 5000 enfermo/as de CM. Al mismo tiempo, registramos ya de una manera más amplia y minuciosa toda la información clínica, histológica e IHQ de 3635 enfermo/as de ese total de 5000 CM registrados. Aunque las horas dedicadas a las entrevistas personales con lo/as enfermo/as y a la revisión de sus historiales clínicos fueron muchas, todo resultó relativamente sencillo. Teníamos muchos más casos para incluir en la base, cientos de entrevistas e historias clínicas ya revisadas, pero incluir más casos solo hubiera retrasado la conclusión de este trabajo, por lo que optamos por considerar que 3635 enfermas era un número suficiente, fiable y adecuado.

Al trabajar con una cantidad de datos clínicos tan amplia era necesario garantizar y también demostrar la fiabilidad de estos registros. Así pues, en este primer apartado de resultados nos propusimos presentar los datos de la serie global de CM femeninos (edades y formas de presentación clínica, curvas de supervivencia global a 20 años, hallazgos histológicos e IHQ, patrones de metastatización y porcentajes de RLR; así como bilateralidad y presencia de cánceres múltiples) simplemente para demostrar la coherencia de nuestra base de datos.

En la figura 58 mostramos el histograma con la distribución por edades de los CM femeninos de nuestra serie (Figura 35) y la ya clásica “*Curva bimodal del CM*” descrita por primera vez en 1964 por De Waard et al. (85), que sugiere la existencia de diferentes mecanismos etiopatogénicos para las enfermas con CM pre y postmenopáusicas. La edad y el sexo son los principales factores de riesgo para el CM. La probabilidad de adquirir un CM aumenta de forma geométrica a partir de los 30 años, describiendo una curva ascendente a medida que la mujer aumenta su edad; pero en torno a los 50-55 años, en esa curva ascendente se dibuja un pequeño “gancho” que refleja una disminución en el riesgo creciente de adquirir un CM durante esa breve etapa. Este efecto fue descrito por primera vez por Clemmesen en 1965 (86), quién sugirió un posible efecto frenador de la menopausia en la aparición de nuevos casos durante esa etapa.

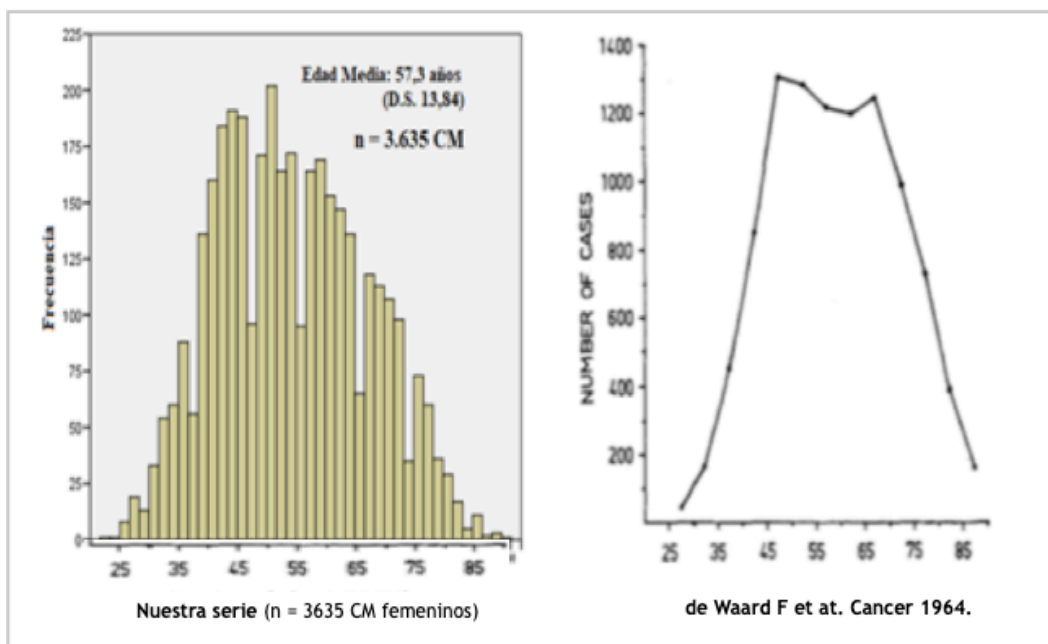


Figura 58. Distribución por edades del CM femenino

La edad media de la serie global de los 3635 CM femeninos de nuestra serie fue de 57,30 años (DS 13,84; rango: 22-98 años) (Figura 35). Al agruparlas por la época del diagnóstico (antes y después del año 2000), observamos una edad media significativamente más elevada durante las últimas décadas (58 vs. 56,5 años) (Tabla 32), hecho que puede explicarse por el envejecimiento poblacional (sabemos que el riesgo de CM aumenta con la edad). Obviamente, también sabemos que esta edad media varía en relación con la pirámide poblacional, así en Europa y en Estados Unidos la edad media del CM femenino se aproxima a los 60 años; mientras que en países como México, Venezuela o Japón se aproxima a los 50 años, presentando una diferencia de hasta 10 años. La edad media de nuestra serie es algo menor que la media observado en algunas series de EEUU (61 años) (87). Por encima de los 50 años se incrementa el riesgo en unas 6,5 veces y va aumentando al aumentar la edad (88). La máxima incidencia del CM, en los países desarrollados, es entre los 50 y los 70 años (87), coincidiendo esto con lo encontrado en nuestra serie. Así, también podemos observar cómo la mayoría de los CM de nuestra serie se diagnosticaron en mujeres postmenopáusicas (60%) (Tabla 33).

La gran mayoría (91%) de los CM de nuestra serie son CM infiltrantes (Tabla 34). En 1932 Broders (89) acuñó el término carcinoma in situ como la lesión constituida por células malignas que no atravesaban la membrana basal; y Tavassoli et al. en 1990 (90) establecieron las diferencias entre la hiperplasia atípica y el carcinoma in situ, considerando que este último debe tener un tamaño mayor de 2 mm. Como consecuencia de la generalización de la mamografía de cribado, la prevalencia del CM in situ ha aumentado. Sin embargo, al igual que en nuestra serie, los CM infiltrantes continúan representando la gran mayoría de CM (en la literatura también representan más del 80% de los CM). Como era previsible, la supervivencia global del CM in situ en nuestra serie fue muy superior y estadísticamente significativa a los CM infiltrantes (Figura 39).

La lateralidad del CM mostró un ligero predominio sobre la mama izquierda (51,9% vs. 48,1% en la derecha). La mitad de los CM de nuestra serie se ubicaron en el cuadrante supero-externo y las uniones de los cuadrantes superiores y externos (Tabla 36, Figura 59). Casi todos los estudios han demostrado que el cuadrante supero-externo de la mama es el sitio más frecuente (91, 92). Algunos investigadores señalan que esta distribución asimétrica dentro de la mama guarda relación con la mayor densidad mamaria en esas áreas (93).

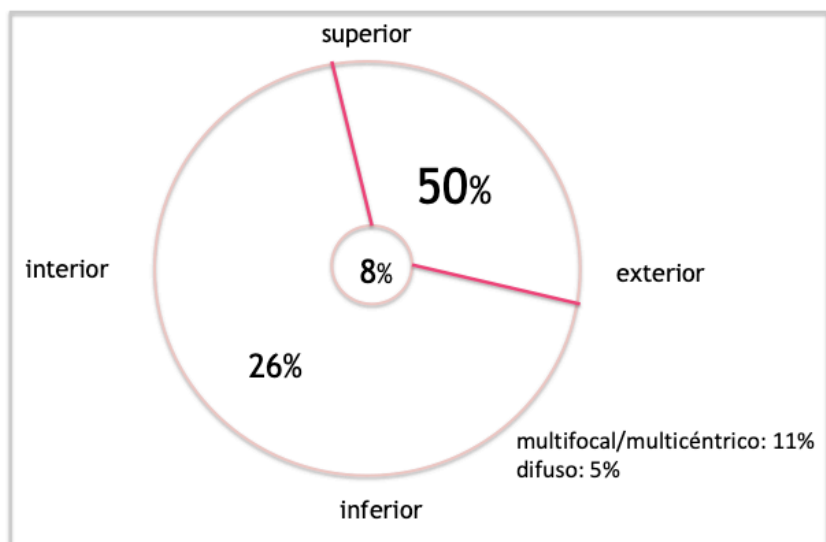


Figura 59. Localización del CM femenino de nuestra serie

Al analizar la relación entre el cribado y los CM in situ observamos que con el paso del tiempo un porcentaje mayor de CM son detectados mediante el cribado: antes del año 2000 sólo el 5% frente al 25% entre los años 2000-2020 (Tablas 38 y 39).

La mamografía se introdujo como método diagnóstico, en la rutina clínica, a partir de la década de los 70s. En 1992 se diseñó el primer programa de cribado de CM en Galicia. Y fue a partir del año 2010, cuando los Hospitales de Vigo organizaron sus propias Unidades de Mama, lo que ha supuesto un salto cualitativo en la detección y en el diagnóstico de las enfermedades mamarias. Estos avances quedan bien reflejados en los porcentajes de CM diagnosticados mediante cribado en función del tiempo (antes y después del año 2000) y se observan tanto para los carcinomas in situ como en los carcinomas infiltrantes (Tablas 38 y 39).

Nuestros hallazgos han confirmado la validez como factores pronósticos del CM (alcanzando una significación estadística) del grado histológico, del tamaño tumoral, de la afectación axilar, del estadio TNM, del índice pronóstico de Nottingham, de los receptores hormonales, del HER2 y del índice de proliferación Ki67 (Figuras 43-49 y Figura 60); de una manera acorde con lo publicado sobre los factores pronósticos en la literatura (94-96).

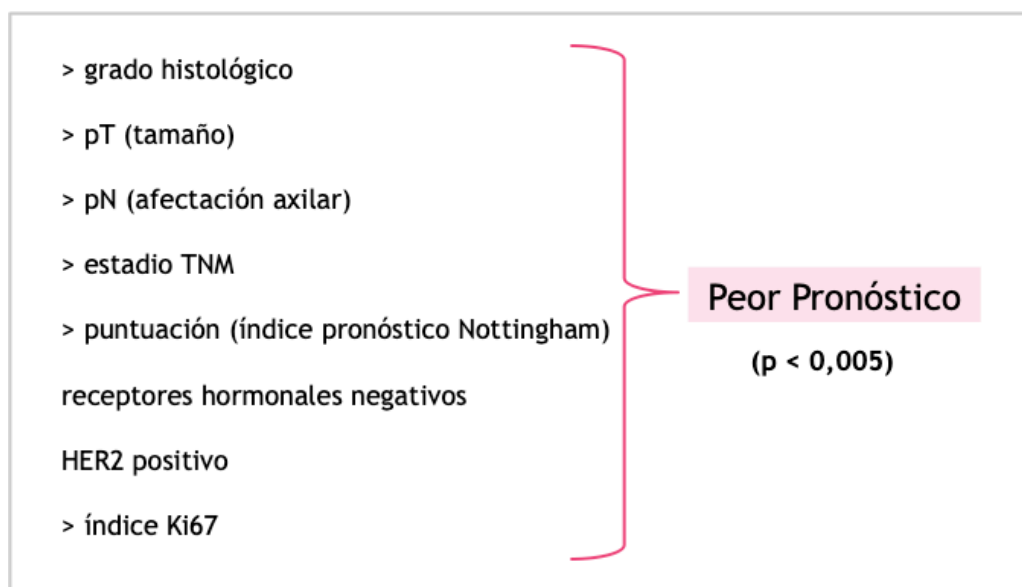


Figura 60. Factores asociados con peor pronóstico del CM femenino en nuestra serie

De mayor a menor frecuencia, los subtipos moleculares de nuestra serie fueron: luminal A (31%), luminal B-like HER2 negativo (29,6%), TN (16,1%), luminal B-like HER2 positivo (13,7%) y HER2-enriquecido (9,6%). Nuestros hallazgos también son coherentes con lo publicado en la literatura científica; aunque hemos observado un porcentaje de CM luminal A algo menor en nuestra serie (31% en nuestra serie vs. 35-69% en la literatura) (97). Este hecho puede ser explicado porque en un porcentaje significativo de CM infiltrantes con RH positivos de nuestra serie no se les ha completado el estudio IHQ con otros marcadores (HER2 y Ki67). En su mayoría, estos casos corresponden a enfermas mayores con CM a quienes no se les consideró necesario realizar estas determinaciones IHQ para tomar decisiones terapéuticas. Estamos convencidos que la gran mayoría de estas enfermas se corresponderían con los subtipos luminal A.

En nuestra serie, coincidiendo con lo publicado la bibliografía científica, los CM de tipo Luminal A y B han tenido mejor pronóstico que los subtipos HER2-positivo y los TN (Figura 50) (98).

Las nuevas terapias introducidas a partir del año 2000 (terapias basadas en anticuerpos monoclonales anti-HER2) quedan reflejadas en las gráficas: pudimos objetivar una clara mejoría en la supervivencia al comparar las curvas de supervivencia de los CM subtipo HER2 antes y después de la introducción de estas terapias (Figuras 51, 52 y 61).

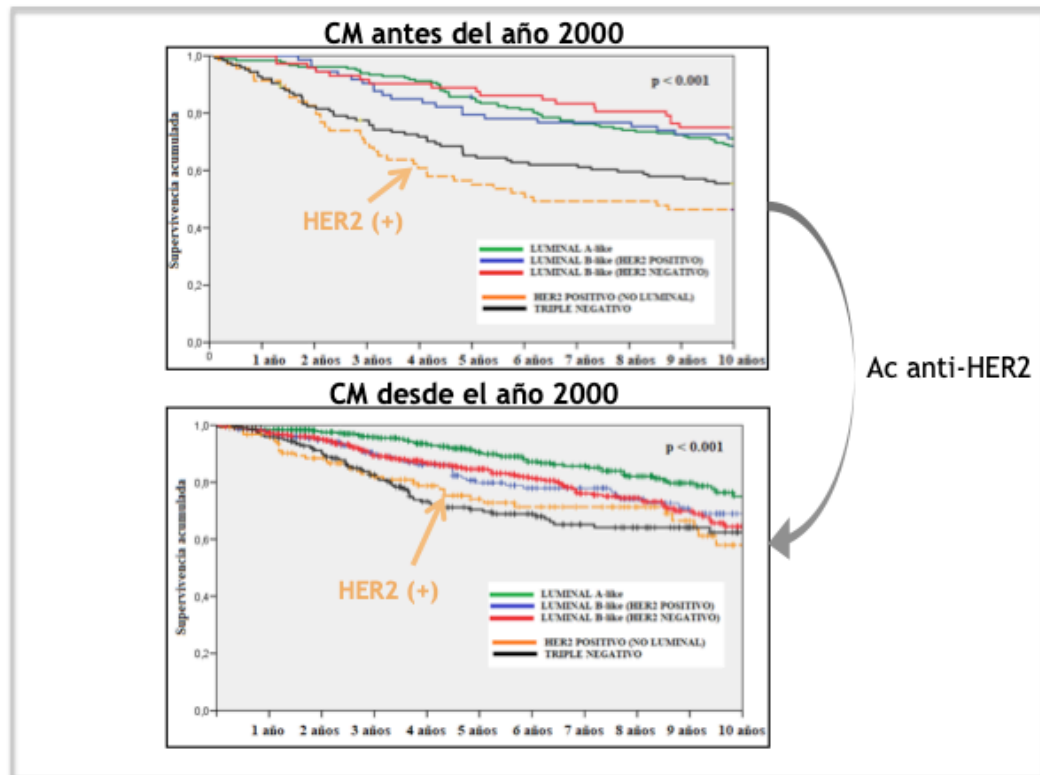


Figura 61. Mejoría supervivencia del CM subtipo HER2-enriquecido

La metástasis del CM a la mama contralateral, con excepción del CM localmente avanzado o de la enfermedad diseminada, son extremadamente raras. Chaudary et al. (99) describen las claves que definen un segundo CM primario verdadero; este se identifica de manera absoluta por la presencia de un componente de tumor in situ y en forma relativa por la presencia de: 1) un patrón histológico diferente, 2) un mayor grado de diferenciación y 3) la falta de evidencia de enfermedad local regional o a distancia del primer cáncer. La discrepancia en los estudios IHQ también puede ser útil.

La mujer que ha sido diagnosticada de un CM tiene un riesgo elevado, cinco veces mayor que la población general, para ser diagnosticada de un segundo carcinoma en la mama contralateral. En la actualidad, observamos un aumento de los CM bilaterales, fundamentalmente gracias al aumento de supervivencia y a que se realiza un mayor y mejor seguimiento clínico y mamográfico. La incidencia registrada del CM bilateral varía entre 1,4% al 11%, según diferentes series (100-103). En nuestra serie, 216 mujeres (6,3%) fueron diagnosticadas de un CM bilateral. El porcentaje de CM bilateral referido por Beinart et al. (104) fue del 6,9 %, muy similar al nuestro. El estudio de Beinart et al. representa una de las mayores revisiones en una sola institución sobre este tema (771 mujeres diagnosticadas con CM bilateral).

El CM bilateral síncrono representó el 1,6% del total de CM y el 4,7% fueron CM asíncronos (con intervalo medio de tiempo entre el primer y segundo cáncer de 8,8 años) (Tablas 42 y 43). Dicho de otra forma: uno de cada cuatro CM bilaterales (25%) fueron sincrónicos y 3 de cada cuatro (75%) metacrónicos (asincrónicos). Wanebo et al. (105) publican una serie de 22.563

enfermas con CM, de los que 836 (3,5%) fueron diagnosticadas de CM bilateral (un tercio sincrónicos y dos tercios metacrónicos).

En nuestra serie, observamos que la edad media al diagnóstico fue significativamente menor para los CM bilaterales que para los unilaterales (55,2 vs. 57,6) (Tabla 41). Sigue habiendo dudas sobre si el CM bilateral representa una mayor susceptibilidad al CM o es simplemente una segunda aparición de CM. Los factores identificados como asociados con un mayor riesgo de CM bilateral incluyen una edad más joven en el primer diagnóstico, el CM de tipo lobulillar y los antecedentes familiares de CM (106, 107). Obviamente, estas asociaciones también podrían explicarse, al menos en parte, por un mayor tiempo para desarrollar un segundo cáncer (edad más joven) o una mayor vigilancia.

En la tabla 44 se muestran todas las mujeres diagnosticadas de cánceres múltiples (n = 234). Los 3635 CM femeninos estudiados en nuestra serie corresponden a un total de 3424 mujeres diagnosticadas de CM. Como acabamos de mencionar, el 6,3% de estas mujeres (n = 216) fueron diagnosticadas de un CM bilateral. Pero, con independencia de que las enfermas hubieran sido diagnosticadas de un CM (uni o bilateral), el 6,8% de ellas (n = 234) fueron diagnosticadas al menos de otra neoplasia maligna diferente al CM. El adenocarcinoma colo-rectal fue el más prevalente (n = 50), seguido de los CO (n = 23) y de los carcinomas basocelulares (n = 16). Destacan otros tumores asociados al CM, también por su prevalencia: adenocarcinoma de endometrio (n = 14), carcinoma transicional de vejiga (n = 14), linfoma (n = 13), leucemia (n = 13), cáncer de pulmón (n = 13, con diferentes subtipos), adenocarcinoma de riñón (n = 12), carcinoma papilar de tiroides (n = 12), carcinomas escamosos infiltrantes cutáneos (n = 11), melanoma (n = 10), adenocarcinoma gástrico (n = 10) y angiosarcomas de mama (n = 8).

La asociación entre el CM y otras neoplasias primarias ha sido bien establecida. En 2008, Lee et al. (108) describieron el riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias en una cohorte de 53.783 mujeres taiwanesas con CM. Las incidencias específicas por edad mostraron picos entre las mujeres de 40 años y 1085 casos (2,02%) desarrollaron segundos cánceres primarios no mamarios. En las mujeres menores de 50 años se observaron riesgos significativamente mayores de cáncer de hueso, cuerpo uterino, ovario, tiroides, esófago, riñón y pulmón, piel no melanoma cáncer y leucemia o linfoma (índice de incidencia estandarizado: 1,43 vs. 0,96 en las mujeres ≥ 50 años; intervalo de confianza del 95%: 1,29-1,58 vs. 0,89-1,04 en las mujeres ≥ 50 años). Las mujeres mayores (≥ 50 años) solo mostraron un riesgo excesivo de desarrollar tumores primarios adicionales en el cuerpo del útero y el ovario. Otros investigadores han informado de un riesgo excesivo del 20% al 30% de una segunda neoplasia maligna primaria no mamaria en pacientes mujeres con CM, principalmente en Europa (109, 110) y Estados Unidos (111).

Las pacientes con CM en las que se detecta la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, constituyen aproximadamente entre el 5-6%, pero una proporción mucho mayor de pacientes con enfermedad localizada de inicio presentarán diseminación metastásica a lo largo de la evolución de su enfermedad.

En nuestra serie hemos podido registrar la forma de presentación (localización de las primeras metástasis) en los casos de recidivas sistémicas (Tabla 45): siendo las metástasis óseas solitarias la forma de presentación más frecuente (32%); seguido de las metástasis pulmonares/pleurales aisladas (18%), hepáticas aisladas (8%) y cerebrales aisladas (4%); en un 13% se presentaba en 3 o más localizaciones diferentes. Esto coincide con lo reportado en la literatura: hueso como principal localización de metástasis, seguido de metástasis en partes blandas y órganos como el pulmón o el hígado (112).

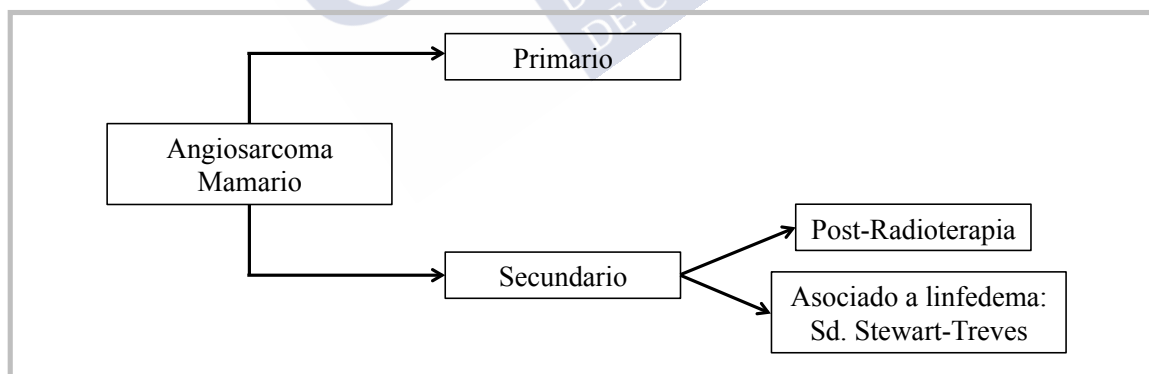
También hemos podido estudiar el patrón de diseminación final del CM (en la serie de enfermas con enfermedad diseminada) (Tabla 46): un 70,4% tenían metástasis viscerales (hígado y/o pulmón), un 60,9% metástasis óseas y un 25% simultáneamente metástasis viscerales y óseas; en un 15,7% había afectación del sistema nervioso central.

La RLR del CM es una complicación frecuente (5-26% de los casos tratados únicamente con mastectomía radical). Puede ocurrir en los 20 años siguientes al tratamiento, aunque en un 90% de los casos aparece en los primeros 5 años. En nuestra serie estudiamos todos los casos de CM que fueron seguidos durante un periodo de al menos 10 años y también los que antes de ese periodo fallecieron o presentaron una RLR; y encontramos: un 8,9% de RLR para los CM in situ y un 7,7% para los infiltrantes (Tablas 47 y 48).

Aunque podríamos haber alargado y profundizado mucho más la discusión de los resultados de este primer apartado, el objetivo de esta parte es otro: demostrar la coherencia, la validez y la fiabilidad de nuestra base de datos.

6.2. SERIE DE ANGIOSARCOMAS MAMARIOS

El angiosarcoma mamario es una entidad clínica rara. Surge del estroma mamario y es la neoplasia maligna de estirpe sarcomatosa más común de la glándula mamaria. De hecho, surge en la mama más a menudo que en cualquier otro órgano. Tiene su origen en las células endoteliales que tapizan los vasos sanguíneos y/o linfáticos. Se trata de un subtipo agresivo, con rápida proliferación e infiltración de los tejidos circundantes; asociándose generalmente a un mal pronóstico. Puede desarrollarse de novo (primario), después de la RT o en el contexto de linfedema del brazo o de la mama/pared torácica después del tratamiento del CM (relacionados ambos con el tratamiento, secundarios). Por lo tanto, distinguimos tres entidades clínicas diferentes: el angiosarcoma primario, el angiosarcoma postirradiación y el angiosarcoma en áreas con linfedema crónico (Síndrome de Stewart-Treves).



Debido a su rareza, la incidencia específica es difícil de concretar. En nuestra serie, solo hemos registrado un total de 12 angiosarcomas en la serie total de 5000 neoplasias malignas de mama, lo que representó el 0,24% (Tabla 49). Podemos decir, al menos en nuestro medio, que se diagnostica aproximadamente un angiosarcoma de mama por cada 400 CM.

1 angiosarcoma de mama/ 400 cánceres de mama

Wang XY et al. (113) en una serie similar de 5000 neoplasias malignas de mama identificaron 11 angiosarcomas, lo que refuerza nuestros hallazgos en relación a la incidencia de esta entidad. Al igual que en nuestra serie, estos autores sólo encontraron tres enfermas con angiosarcomas primarios de mama. Por lo que concluimos que el angiosarcoma primario representa el 0,06% de todos los CM. May y Stroup (114) estimaron que la incidencia anual del angiosarcoma mamario primario (o esporádico) era de 0,58 por 1.000.000 de mujeres y afecta casi de manera exclusiva a mujeres. Los angiosarcomas secundarios, aunque algo más frecuentes que los primarios, también constituyen una entidad clínica muy poco frecuente: 0,18% de todas las neoplasias malignas de la mama de nuestra serie (0,14% para los angiosarcomas post-RT y una incidencia de sólo el 0,04% cuando nos referimos al Síndrome de Stewart-Treves).

La edad media en el momento del diagnóstico de la serie total de angiosarcomas mamarios fue de 66,5 años: siendo 28 años la presentación de la enferma más joven (angiosarcoma primario) y 91 años el de mayor edad (angiosarcoma post-RT en un varón). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de presentación y el tipo de angiosarcoma, aunque las enfermas con angiosarcomas de mama primarios eran más jóvenes: 50 años de media (DS 19,7) si las comparamos con las enfermas con angiosarcomas de mama secundarios: 70,7 años (DS 13,2) en los angiosarcomas post-RT y 66,5 años (DS 24,7) para los asociados a linfedema (Tabla 50).

Nuestros datos coinciden con lo publicado en la bibliografía científica internacional: edades más jóvenes para los angiosarcomas primarios. La edad promedio al diagnóstico es menor de 40 años en la mayoría de las series (entre los 20 y 40 años) (4). La edad media de nuestra serie fue algo mayor a la reportada en la mayor parte de la literatura (50 años) y similar a la reportada por Kunkiel et al. (53,5 años) en su serie de 11 casos de angiosarcoma primarios (115). Sher et al. (116) presentan una serie de 69 angiosarcomas primarios con una edad media de 46 años (rango: 15 – 82 años).

Por el contrario, los angiosarcomas secundarios aparecen más tardíamente (mediana 64, rango: 44-84 años) (117), y obviamente, surgen en pacientes que han recibido tratamiento para el CM. La edad de presentación de los angiosarcomas secundarios de nuestra serie coincide, por lo tanto, con el rango reportado en la literatura.

Los angiosarcomas secundarios (radioinducidos) de nuestra serie cumplen los criterios establecidos por Cahan et al. en 1948 (118), que fueron modificados por Arlen et al. en 1971 (119): una localización en el campo anterior de RT, un periodo de latencia de al menos 3 años (periodo que oscila en la literatura entre 1 y 26 años) (Tabla 111) y una discordancia histológica entre tumor primario y secundario.

Tabla 111. Angiosarcomas secundarios post-RT (tiempo de latencia y edad al diagnóstico)

Autor	Año	Nº casos	Tiempo de latencia en años: mediana (rango)	Edad al diagnóstico: mediana (rango)
Strobbe et al.[120]	1998	21	7 (3-10,1)	68 (43-81)
Billings et al. [121]	2004	27	5,5 (3-11)	69 (50-69)
Kirova et al.[122]	2005	27	(3-20,3)	57 (36-74)
Hodgson et al.[123]	2007	31	5,1	67,6
Seinen et al.[124]	2012	35	7 (4-8)	67 (47-89)
Torres et al.[125]	2013	95	7 (1,4-26)	71 (34-92)
D'Angelo et al.[126]	2013	79	7 (3-19)	68 (36-87)
Cohen-Hallaleh et al. [127]	2017	49	7,8 (4,4-11,6)	71
Rombouts et al.[128]	2019	209	8 (3-20)	58 (18-97)
Salminen et al. [129]	2020	50	7,7 (1-24)	70,4
Nuestra serie	2021	7	9,1 (3,9-12,8)	77 (52-90)

En relación a los angiosarcomas secundarios asociados al linfedema crónico, nuestros datos también coinciden con lo reportado en la literatura: con similares tiempos de latencia y lugar de presentación. Este tipo concreto de angiosarcomas fue descrito por primera vez en 1948 por Stewart y Treves (de ahí el nombre de esta entidad clínica). Surge tras un período variable (4–27 años; en nuestra serie: 6 y 7 años) y se desarrolla sobre la extremidad linfedematosa o en la misma pared torácica después de una mastectomía con linfadenectomía axilar (130). En la gran mayoría de estos casos secundarios hay evidencia de lesión tisular inducida tanto por la radiación como por el linfedema.

Desde hace mucho tiempo sabemos que una de las complicaciones a largo plazo de la RT es la aparición de neoplasias malignas radioinducidas. Esta premisa, sirvió para iniciar un nuevo debate al demostrarse que el tratamiento conservador (tumorectomía más radioterapia) obtenía resultados similares a la mastectomía con linfadenectomía en términos de supervivencia: ¿surgirían nuevas neoplasias radioinducidas como secuelas del tratamiento conservador? Huang y Mackillop (131) demostraron que los pacientes con CM tratados con RT tenían un riesgo 15,9 veces mayor de desarrollar angiosarcomas en comparación con los controles que no recibieron RT. No obstante, en la balanza entre riesgos y beneficios, pesa más una evidencia: la extrema rareza de esta entidad clínica. La RT puede aumentar el riesgo al causar mutaciones radioinducidas sobre los tejidos expuestos (glándula mamaria, pared torácica y miembro superior) y también al contribuir al desarrollo de un linfedema. Resulta obvio que el riesgo de desarrollar un angiosarcoma no supera el beneficio de los protocolos actuales de tratamiento; por lo tanto, la RT continúa jugando un papel fundamental en el tratamiento del CM (132). Además los avances tecnológicos han mejorado sensiblemente el campo de exposición de la RT. Así como también, la implementación casi generalizada de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela ha disminuido la incidencia de linfedema. Todo ello ha contribuido a disminuir el riesgo de carcinogénesis inducida por la RT. Un estudio reciente de base poblacional estimó el riesgo de angiosarcoma radioinducido de aproximadamente un 0,1% (129).

La presentación clínica de nuestra serie coincidió con la descrita en la literatura: nódulo palpable en el caso de los angiosarcomas primarios y lesiones cutáneas más heterogéneas y variadas en el caso de los angiosarcomas secundarios (Tabla 52) (Figura 62).

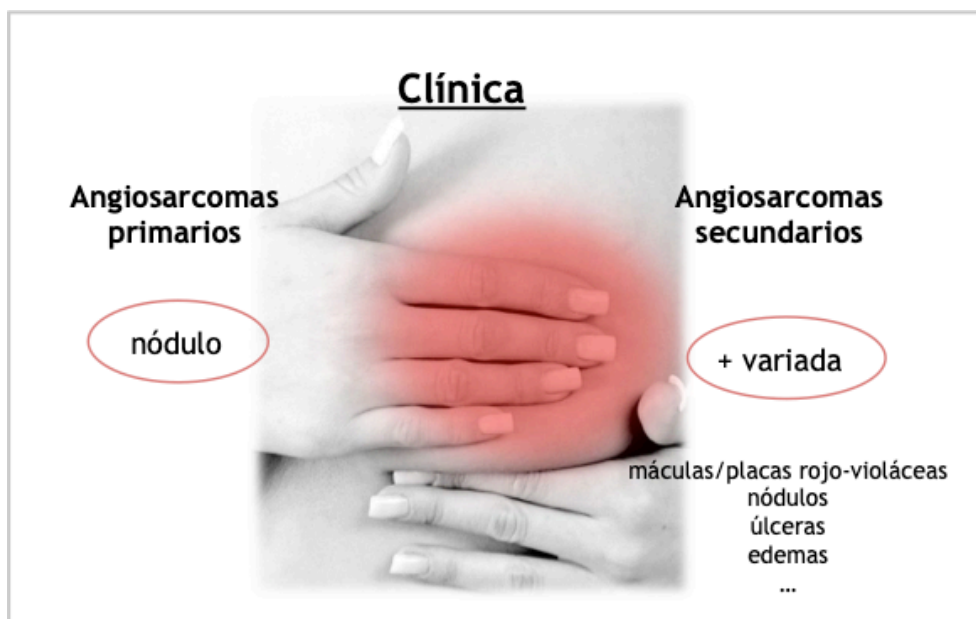


Figura 62. Presentación clínica de los angiosarcomas

Los tres casos de angiosarcomas mamarios primarios o esporádicos de nuestra serie se presentaron como masas palpables. En general el angiosarcoma primario se presenta en un 90% de las ocasiones como una masa palpable mal definida e indolora que crece rápidamente, alcanzando un tamaño mayor a los 4 cm en la mayoría de casos informados (133); en nuestra serie: 2/3 casos superaron los 4 cm. En un 10-18% el angiosarcoma mamario primario puede presentarse como un aumento difuso de la mama (134) o como lesiones cutáneas que imitan a un angioma/hematoma o una zona dolorosa (135-137).

Sin embargo, la clínica de los angiosarcomas de mama secundarios es mucho más heterogénea y variada; con frecuencia esta inespecificidad conlleva un retraso importante entre el primer síntoma y el diagnóstico definitivo. Inicialmente los angiosarcomas secundarios pueden presentarse clínicamente como hematomas de apariencia benigna o como máculas, placas o nódulos cutáneos de coloración rojo-violácea con un aspecto inespecífico y benigno. Sólo cuando aumentan de tamaño o aparecen úlceras o edema, el clínico se alerta (138). El crecimiento suele ser explosivo en los tumores de alto grado y más insidioso en las neoplasias de bajo grado.

Los hallazgos de las técnicas de imagen también suelen ser inespecíficos y poco claros, lo que puede contribuir a la demora en el diagnóstico (139). En la mamografía los hallazgos son inespecíficos: engrosamiento cutáneo o una masa superficial mal definida. Ecográficamente, los angiosarcomas generalmente se presentan como una masa heterogénea hipervascular asociada a distorsión de la arquitectura; hallazgos que también suelen ser inespecíficos, pues cualquier lesión dérmica será difícil de diferenciar de los cambios inducidos en la piel por la RT. La RM es la prueba diagnóstica de elección y está indicada para definir la extensión de la lesión.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia y estudio histológico. Las técnicas de IHQ son útiles para confirmar la naturaleza endotelial del tumor (antígeno relacionado con el factor VIII, factor de crecimiento endotelial vascular –VEGF–, CD34 y CD31 –el más común y el de mayor sensibilidad y especificidad para los angiosarcomas–) (132). La mayoría de los angiosarcomas de mama son neoplasias pobremente diferenciados, dato que coincide con los hallazgos de nuestra serie (grado III en el 50%) (Tabla 55).

Uno de los datos más sorprendentes en nuestro estudio, en relación con los angiosarcomas mamarios, fue el hecho de encontrar una intensa agregación familiar de cáncer en estas enfermas, una asociación poco estudiada previamente en la literatura (140). La mayoría de los genes que predisponen al cáncer están implicados en la reparación del ADN; por lo tanto, podría existir una mayor susceptibilidad a la carcinogénesis por RT en aquellas enfermas con síndromes de cáncer hereditario y por ello, podrían tener un mayor riesgo de desarrollar angiosarcomas mamarios. Bree et al. en el 2002 (141) demostraron que la predisposición genética tenía un papel fundamental en el desarrollo del angiosarcoma secundario.

Angiosarcoma: ↑ Agregación familiar de cáncer → Predisposición genética ¿?

West et al. (142) han propuesto una asociación genética entre las mutaciones *BRCA* y el desarrollo de angiosarcoma después de observar un angiosarcoma mamario en una mujer portadora de *BRCA2* que fue mastectomizada por un CM, sin haber recibido RT ni presentar linfedema clínico. No obstante, la bibliografía sobre el angiosarcoma secundario en portadoras de *BRCA* después del tratamiento conservador de mama sigue siendo limitada. Más recientemente, Kadouri et al. (143) encontraron una alta frecuencia de mutaciones *BRCA1/2* en pacientes diagnosticadas de angiosarcoma postirradiación y estimaron aproximadamente el doble de riesgo para los portadores. Jiang et al. (144) describieron un caso de angiosarcoma en una enferma *BRCA1* positiva con antecedente CM bilateral tratado con cirugía y RT 12 años antes. En España, Sentí et al. (145) publicaron el caso de una mujer de 63 años con antecedente de CM en la mama izquierda (tratado con tratamiento conservador: cirugía y RT) y CM en la contralateral 8 años más tarde (tratado con QT neoadyuvante y posteriormente cirugía seguida de RT); esta paciente fue diagnosticada 7 años después de un angiosarcoma en la mama derecha (secundario).

También se encontró un alto porcentaje de mutaciones en p53 asociadas a casos de angiosarcoma (146, 147). El Síndrome de Li-Fraumeni es un desorden hereditario autosómico dominante que presenta una mayor susceptibilidad a las radiaciones; por lo tanto, la indicación de RT en estas pacientes es controvertida (148, 149). Las investigaciones realizadas por el grupo de Thibodeau et al. (150) demuestran un patrón mutacional asociado con genes involucrados en la reparación del ADN.

En nuestra serie, a pesar de la intensa agregación familiar registrada, sólo se realizó estudio genético en dos enfermas (Tabla 53). Es un punto en el que deberíamos incidir porque cada vez cobra más importancia el asesoramiento genético.

Las investigaciones sobre el angiosarcoma se ven limitadas por su baja incidencia, por ello cobra gran importancia las investigaciones multicéntricas para ampliar el conocimiento disponible actualmente. Thibodeau et al. (150) identificaron variantes genómicas individuales, incluidas variantes en EGFR y BRAF. Además, encontraron que los genes asociados con la función del gen *BRCA1* en respuesta al daño del ADN estaban alterados en los angiosarcomas inducidos por

radiación. Esto podría sugerir que los angiosarcomas inducidos por radiación tienen defectos en la vía de reparación por recombinación homóloga, lo que podría volverlos sensibles a la QT a base de platino y a los inhibidores de la poli ADP ribosa polimerasa (PARP). Estos hallazgos nos obligan a persistir en estas investigaciones con secuenciación del genoma completo o del exoma y abre la posibilidad de encontrar dianas terapéuticas.

En la actualidad, los avances en genética molecular y en genética clínica y la posibilidad de tratar con RT a la mayoría de la/os enferma/os con CM gracias a los tratamientos conservadores; obligan a plantearnos si es posible evitar o disminuir de alguna manera la aparición de, al menos, los angiosarcomas secundarios. Se hace necesario promover un buen asesoramiento genético de cara a la prevención, así como también el tratamiento.

Algunas mujeres con angiosarcomas mamarios han desarrollado el síndrome de Kasabach-Merritt (151). Es un tumor vascular raro y agresivo, debe sospecharse en pacientes con hemangiomas gigantes y una trombocitopenia inexplicada asociada a un trastorno de la coagulación; usualmente el tumor vascular crece rápidamente produciendo coagulopatía de consumo, trombocitopenia, hipofibrinogenemia, anemia hemolítica microangiopática y un tiempo de tromboplastina y tromboplastina prolongados. La asociación entre los hemangiomas gigantes y la trombocitopenia se describió por Haig Kasabach y Katharine Merritt en 1940 (152). Este síndrome se asocia en un 90% a un hemangioendotelioma de Kaposi y en el resto con el hemangioma congénito e infantil.

En nuestra serie, la tasa de progresión/RLR de los angiosarcomas fue del 66,7% y la tasa de metástasis del 33,3%. El factor pronóstico más significativo para la recurrencia es el tamaño de la lesión al diagnóstico, por lo tanto, el diagnóstico temprano es esencial. El angiosarcoma es un tumor agresivo, que infiltra con facilidad los tejidos sanos y tiene una alta tasa de recurrencia local y metástasis (153). Las RLR son frecuentes (45-60%) a pesar de la resección amplia del tumor. Las tasas informadas en la literatura de enfermedad avanzada/metastásica en la presentación varían del 16 al 44%, y la supervivencia general varía de 6 a 16 meses (154). En nuestra serie, el angiosarcoma causó la muerte a 8 de los 12 casos con un intervalo de supervivencia en estos casos que osciló entre los 3 y 19 meses (Tabla 55).

Podemos concluir, que el angiosarcoma mamario es una entidad muy poco frecuente y de mal pronóstico, con altas tasas de recurrencia local y a distancia. Continúa siendo un desafío diagnóstico. La rareza de la enfermedad junto con la escasa especificidad de la clínica y las pruebas de imagen ocasionan errores y pueden conllevar retrasos en su diagnóstico. Resulta esencial incluir al angiosarcoma en el diagnóstico diferencial ante los síntomas ya mencionados. Además de esto, debemos recordar que la intensa agregación familiar de cáncer registrada puede estar reflejando una predisposición genética, poco estudiada hasta el momento. Los avances en genética clínica y molecular, así como en las técnicas de secuenciación, nos deberían ayudar a profundizar en el conocimiento de la susceptibilidad genética de los angiosarcomas de mama de manera que podamos mejorar la selección de enferma/os con un mayor riesgo de carcinogénesis radioinducida y poder ofrecerles terapias alternativas a la RT que obtengan similares porcentajes de supervivencia, tal y como es el caso de la mastectomía frente a planteamientos más conservadores. Son necesarias más investigaciones y reforzar el asesoramiento genético para lograr un tratamiento y seguimiento más personalizado.

6.3. SERIE DE CÁNCERES DE MAMA MASCULINOS

El CM masculino es una entidad clínica poco frecuente; en nuestra serie representó el 0,9% sobre el total de CM (Tabla 56). Yap et al., encontraron un porcentaje idéntico sobre una serie de 90 CM masculinos (155). El mismo porcentaje (0,9%) se encontró en una serie que incluyó 8355 CM diagnosticados entre 1990-1999 en 24 hospitales de Cataluña, donde un total de 77 casos fueron varones (156). Nuestra incidencia coincide, por lo tanto, con la reportada mayoritariamente en la literatura científica (< 1%) (157, 158).

1 cáncer de mama en el varón / 100 cánceres de mama

La edad media del CM es mayor en los hombres que en las mujeres. En nuestra serie, la edad media de presentación fue de 69 años (Tabla 57). Edad que coincide con la de los 24 CM descritos por McKinley et al. (159). Otras series presentan edades medias que oscilan entre los 63 y los 68 años (160-163).

A diferencia de lo que sucede con la distribución por edades del CM femenino, con la típica curva bimodal; la incidencia del CM en el hombre aumenta de forma constante con la edad. De hecho, el CM masculino se considera, en general, una enfermedad de personas mayores con una edad media superior los 65 años y con algunos rasgos claramente distintivos del CM femenino (164).

Edad CM masculino > Edad CM femenino

El tipo histológico más frecuente del CM masculino es el CDI NOS (NST). Representó el 86,5% (64 de 74) de todos los casos de nuestra serie (Tabla 58). Esta frecuencia es muy similar (84,7%) a la observada en una serie de 778 CM masculinos (165).

El tejido mamario en niñas y niños es similar hasta la pubertad. Durante la pubertad masculina, los niveles de testosterona aumentan causando involución de los conductos y atrofia del tejido mamario. Así la mama masculina del adulto consta de tejido graso subcutáneo y algunos remanentes de tejido ductal en región subareolar. El desarrollo lobular no se observa a menos que se exponga a altas concentraciones hormonales (estrógenos y progesterona). En las mujeres el CLI representa cerca del 10% de todos los CM; sin embargo, en los hombres la ausencia de acinos y lobulillos en el desarrollo normal de la mama masculina hacen que estos tumores sean inusuales (166). De hecho, en nuestra serie sólo 1 de los 74 CM del varón fue diagnosticado como CLI (Tabla 58).

La mayoría del tejido mamario en los hombres se localiza en la región subareolar, por ello es lógico pensar que el motivo principal de consulta sea un bulto en esta localización (75%), que en algunos casos se acompaña de retracción de la piel o la areola y/o de ulceración cutánea. Solo en el 4,4% (tres casos) de los CM masculinos de nuestra serie existía afectación clínica del pezón con enfermedad de Paget. Y en cuatro casos (5,8%) el CM fue un hallazgo incidental por otras patologías (Tabla 59). El CM en el varón muestra, por lo tanto, un claro predominio por la región central/subareolar de la mama (84% de los casos de nuestra serie) (Tabla 66).

Aunque en la mayoría de los casos el CM ocurre de manera esporádica, en un porcentaje de CM masculinos se demuestra una predisposición genética heredada (especialmente en los genes *BRCA1/2*). Concretamente, la asociación entre los CM masculinos y las mutaciones germinales en *BRCA2* es más evidente.

Todos los hombres diagnosticados de CM deberían recibir asesoramiento genético, ya que todos son candidatos a estudio genético. En nuestra serie nos llamó la atención el hecho de que solo 14 (19,7%) de los 71 hombres con CM tenían hecho un estudio genético.

En nuestra serie, las mutaciones en el gen *BRCA2* también fueron las que se asociaron con más frecuencia al síndrome de CMH en el varón: cinco hombres tenían una mutación en el gen *BRCA2* (7%) y solo un hombre en el gen *BRCA1*. Además de estas, un CM estaba asociado a una mutación en el gen *MUTYH* y otro varón presentó una Variante de Significado Incierto en *MSH6* y *TP53*. En los 6 casos restantes: los estudios genéticos fueron negativos (Tabla 61).

CM masculino = Indicación de Estudio Genético

La incidencia de mutaciones *BRCA* varía según el origen étnico y la fuerza de los antecedentes familiares. De los hombres con CM, sin tener en cuenta los antecedentes familiares, Couch et al. (167) encontraron que el 14% tenían una mutación deletérea en *BRCA2*. Incidencia que varía en la literatura (Tabla 112).

Tabla 112. Revisión bibliográfica: mutaciones *BRCA2* en el CM masculino.

Autor/ año	Hombres con mutaciones <i>BRCA2</i> (número de casos y porcentaje)	% de Hombres con antecedentes familiares
Couch FJ/ 1996 (167)	7 de 50 (14 %)	80
Friedman LS/ 1997 (168)	2 de 54 (4 %)	17
Haraldsson K/ 1998 (169)	7 de 34 (21 %)	13
Díez O/ 2000 (170)	3 de 17 (18 %)	53
Kwiatkowska E/ 2001 (171)	4 de 37 (11 %)	13
Basham VM/ 2002 (172)	3 de 94 (8 %)	20
Ottini L/ 2003 (173)	4 de 25 (16%)	28
Ding YC/ 2011 (174)	18 de 115 (16 %)	22
André S/ 2019 (175)	13 de 44 (29 %)	15
Vietri MT/ 2020 (176)	8 de 28 (29 %)	82
Nuestra serie/ 2021	Serie Total: 5 de 71 (7 %) Con estudio genético: 5 de 14 (35 %)	53

Las mutaciones *BRCA1* ocurren muy raramente (0-4%) (177, 178), excepto en individuos de etnia judía Ashkenazi. Un estudio encontró que el 4,5% de los hombres judíos Ashkenazi con CM portaban una mutación *BRCA1* (179). En esta etnia se han descrito dos mutaciones fundadoras en *BRCA1* y una en *BRCA2*.

Otros genes distintos a *BRCA*, son menos comunes, pero también parecen estar asociados con una mayor predisposición al CM en el varón: *PALB2* (180) (174), *CHEK2* (181), *PTEN* (182), *TP53* (146, 183) y genes de reparación o *missmatchrepair* (184). También se ha propuesto el gen *CYP17*, que codifica una enzima que produce esteroides sexuales (185).

En nuestro estudio encontramos una mutación patogénica en el gen *MUTYH* (gen de reparación de ADN cuyas variantes de línea germinal bialélicas causan el síndrome de poliposis asociada a *MUTYH*), diversos estudios sugieren que VP de este gen pueden tener un papel en el CM masculino (186).

La asociación con otros genes es más controvertida. Sin embargo, si bien estos genes pueden aumentar el riesgo relativo, el riesgo absoluto para el CM masculino es bastante bajo (Tabla 113) (187). Solo se considera de alto riesgo el gen *BRCA2*.

Tabla 113. Revisión bibliográfica: genes de predisposición al CM masculino y su riesgo relativo

Gen	Riesgo relativo de CM en el varón
<i>BRCA2</i>	70-80
<i>BRCA1</i>	15-18
<i>PALB2</i>	4-13
<i>CHEK2</i>	4-10

En nuestra serie, la edad media de aparición de todos los CM masculinos fue de 68 años, similar a la media de edad de los hombres con CM portadores de mutaciones (66,2 años). Es importante destacar el hecho de que la edad al diagnóstico del CM masculino no se puede utilizar como indicador de mutación genética ya que a diferencia de lo que sucede con el CM femenino: la edad de presentación del CM masculino esporádico y hereditario es tardía y no muestran diferencias significativas entre ambas (175, 188).

Los hombres no suelen ser los primeros en la familia en hacerse la prueba genética, generalmente son derivados por un miembro de la familia que sí se hizo la prueba. Una posible razón es el sesgo médico: se considera que la información dada durante el asesoramiento genético para los hombres portadores de *BRCA* es, en muchos casos, insuficiente. Otras razones incluyen la falta de conciencia social de que el CM puede afectar a los hombres o que los genes de mayor predisposición a CM pueden ser transmitidos por los hombres, y también una menor disposición de los hombres con respecto a la realización de estudios genéticos. Su principal motivación para realizar el estudio suele ser la preocupación por sus hijas (177).

Al igual que ocurre con el CM en las mujeres, los antecedentes familiares se asocian con un mayor riesgo de CM en los hombres. Aproximadamente el 15-20% de los CM masculinos tienen antecedentes familiares de CM y/o ovario, en comparación con 7% de la población masculina general; aunque solo el 10% de los CM masculinos pueden atribuirse a un origen genético conocido (160). Zheng et al. mostraron en su estudio que un 16,2% de los hombres con CM tenían antecedentes familiares de primer grado con CM femenino (189).

Destacamos el hecho de que los CM masculinos de nuestra serie asociados a mutaciones en la línea germinal que predisponen al CMH presentaban una intensa agregación familiar de cáncer y tres de ellos presentaron un CM bilateral (Tabla 62). Así mismo, destacamos que tres de los cinco hombres (no emparentados entre sí) con CM *BRCA2* positivo presentaron el mismo tipo de mutación: c.9382C>T (p.Arg3128Ter) en el exón 25 del gen *BRCA2*.

En nuestra serie, más de la mitad (53,4%) presentaban al menos un familiar de primer grado con cáncer. Además, uno de cada tres (34,6%, 18 de 52) CM masculinos que no llegaron a ser estudiados genéticamente presentaron una intensa agregación de cáncer que nos hacía sospechar que estuviéramos ante un síndrome de cáncer hereditario (Tabla 63).

Además de los factores de riesgo previamente descritos (mutaciones germinales y antecedentes familiares) (Tabla 114), los CM masculinos son sensibles a los cambios hormonales: el desequilibrio hormonal entre un exceso de estrógenos y una deficiencia de andrógenos (testosterona) aumenta el riesgo. Este desequilibrio puede ocurrir endógenamente debido a anormalidades testiculares, tales como criptorquidia (riesgo 12 veces mayor), orquitis y lesiones testiculares (190); ya que disminuyen la producción de andrógenos. También puede deberse al daño o enfermedad hepática, como la cirrosis (duplica el riesgo), al disminuir la inactivación hepática de estrógenos y aumentar su expresión periférica (191). En nuestra serie, al estudiar la comorbilidad de todos los enfermos con carcinoma primario de mama en el varón, hemos prestado especial al antecedente de hepatopatía: observamos que el 11,3% (8 de 71) de la serie de total de CM en el varón tenían hepatopatía crónica (en siete casos por enolismo crónico y en otro caso la hepatitis crónica había sido causada por el virus de la hepatitis C). El síndrome de Klinefelter (genotipo 47XXY) se caracteriza por disgenesia testicular, ginecomastia y un desequilibrio estrógenos (elevados) y andrógenos (disminuidos); se asocia a un alto riesgo de CM en el varón (riesgo 50 veces mayor a la población general masculina) y puede estar presente en un 3-7,5% de los casos de CM masculino (164). No hemos observado ningún síndrome de Klinefelter en nuestra serie. El desequilibrio hormonal del que hablamos, también puede ser por originado por causas exógenas, como ocurre en el tratamiento del cáncer de próstata y en transexuales, con las terapias antiandrogénicas y el uso de estrógenos exógenos.

Al igual que en las mujeres, la radiación ionizante se han considerado un factor de riesgo para CM masculino, con un período de inducción de al menos 20-25 años (192). Se considera de riesgo alto la radiación torácica relacionada con el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

Otros factores de riesgo descritos mencionan la exposición ocupacional a ambientes de altas temperaturas (altos hornos, industria del acero, laminadores...) ya que incrementan el riesgo de 2-4 veces, todo ello al poder inducir fallo testicular. Factores de riesgo no estudiados en nuestra serie de CM masculinos.

Tabla 114. Factores de riesgo del CM masculino (según riesgo)

	<i>Genética</i>	<i>Otros</i>
<i>Alto riesgo</i>	BRCA2 Síndrome Klinefelter Historia familiar de CM	Desequilibrio hormonal Daño testicular o hepático Radiación
<i>Moderado/ Bajo riesgo</i>	BRCA1 CHEK2 PALB2	Exposición ocupacional Calor Campos magnéticos Obesidad
<i>Sospecha de riesgo</i>	PTEN CYP17	Exposición ocupacional Emisiones escape, compuestos volátiles Ingesta alcohol

El CM masculino generalmente se diagnostica en una etapa más avanzada que el femenino, probablemente debido a la falta de conciencia de que los hombres pueden desarrollar la enfermedad y la ausencia de exámenes de detección precoz. Además es más frecuente la afectación de la piel y el músculo pectoral (18% en nuestra serie), así como el compromiso ganglionar (60% en nuestra serie) (Tabla 67). Datos que coinciden con la literatura: Liukkonen et al. mostraron un porcentaje similar de tumores T4 (14%) (193); los porcentajes de positividad ganglionar oscilan del 43-58% (160, 193, 194). Esto no es solo debido a la baja conciencia pública, sino también a la escasez de parénquima mamario. Se estima un retraso diagnóstico medio de 6-10 meses (195).

Las personas con antecedente de CM tienen un mayor riesgo de tener un segundo CM contralateral. Aunque algunos autores refieren que la bilateralidad en el CM masculino es excepcional, llama la atención que en nuestra serie el 4% (3 de 71) tuvieron una enfermedad bilateral. En la serie publicada por Auvinen et al. (196) sólo 12 (0,6%) de los 1788 hombres desarrollaron un CM en la mama contralateral. Los hombres tienen un riesgo de 30 a 93 veces significativamente mayor (Tabla 115), en comparación con las mujeres donde el riesgo es de 1,5 a 3,2 veces (197). Sin embargo, el riesgo absoluto de CM contralateral en los hombres es menor (0,1% por año) que en las mujeres (0,6% por año) (198). Los hombres de menos de 50 años en el momento del diagnóstico del primer CM son los que tienen un mayor riesgo (197).

En nuestra serie de hombres con CM, observamos que hasta un tercio (33,8%) presentaron cánceres primarios múltiples (Tabla 64). Incluso, un 14% del total llegaron a presentar al menos tres cánceres primarios. El cáncer extramamario asociado con más frecuencia fue el adenocarcinoma de próstata (11,3% -8 casos-), ambos tipos tienen en común el ser hormonodependientes. Los otros cánceres asociados más frecuentemente fueron los adenocarcinomas colorrectales, los carcinomas transicionales de vejiga y los carcinomas de células basales cutáneos (representando el 5,6% cada uno de ellos -4 casos de cada-).

El porcentaje de cánceres múltiples de nuestra serie fue algo mayor al de otras. Cutuli et al. (199) describieron una serie de 404 hombres con CM de los cuales 68 (17%) desarrollaron otro cáncer primario: 11 de ellos fueron CM contralaterales; y el resto fueron principalmente próstata, pulmón, colon y esófago. Anderson and Badzioch (200) observaron que el 22% de los hombres con CM tenían otras neoplasias malignas primarias: cánceres cutáneos (escamosos y carcinomas de células basales), melanomas, carcinomas orofaríngeos, de tiroides, próstata, colon, vejiga y linfomas.

En la literatura, los datos sobre segundos cánceres primarios no mamarios en hombres con antecedente de CM son inconsistentes (Tabla 115). Heimminki et al. (201) dilucidan un exceso de riesgo de un segundo cáncer primario de intestino delgado, recto, páncreas y próstata, así como de cáncer de piel no melanoma y leucemia mieloide. Auvinen et al. (196) encontraron un riesgo 2 veces mayor para melanoma cutáneo. Hung et al. (202) observaron un riesgo 2 veces mayor para carcinoma colorrectal y 4 veces mayor para el cáncer de piel en general. Otros no encontraron un aumento en el riesgo general de cáncer posterior en hombres diagnosticados de CM (196, 203).

**Tabla 115. Revisión bibliográfica: CM masculino y cánceres primarios múltiples
(Tasas de incidencia estandarizadas del segundo cáncer primario en hombres con CM)**

	Hemminki et al. (201)	Auvinen et al. (196)	Satram-Hoang et al. (203)	Hung et al. (202)
Mama contralateral	93,1*	29,64	52,12	-
Otros cánceres (menos CM)	1,34	0,99	1,05	2,07
Intestino delgado	4,95	-	-	-
Colorrectal	1,35	-	1,15	2,18
Colon	1,05	0,84	-	-
Recto	1,78	0,80	-	-
Estómago	1,09	0,99	2,11	2,02
Páncreas	1,93	-	-	1,77
Hígado y vía biliar	1,85	1,51	-	1,34
Pulmón	1,26	0,73	0,7	2,05
Próstata	1,61	1,09	0,95	1,94
Vejiga	0,86	1,31	1,49	1,41
Riñón	0,85	0,76	-	0,00
Piel (general)	-	-	-	4,88
Melanoma	1,29	2,41	2,98	-
Piel no melanoma	1,65	-	-	-
Tumores hematológicos	1,63	-	-	2,39
Linfomas	1,33	0,73	-	-
Linfoma no Hodgkin	1,44	-	-	-
Mieloma múltiple	1,18	-	-	-
Leucemias	2,21	-	-	-
Leucemia linfoide	1,86	-	-	-
Leucemia mieloide	3,42	-	-	-

Los números en cursiva representan valores estadísticamente significativos (IC del 95%, sin incluir 1,00).

*Tasa de incidencia estandarizada publicada por Dong y Hemminki (204).

Las posibles causas del desarrollo de otro tumor primario entre los hombres supervivientes de CM son varias. Algunos segundos tumores primarios son esporádicos (habrían ocurrido igualmente en ausencia de CM). La mayoría son consecuencia de la edad avanzada (compartiendo con el CM masculino una edad de presentación tardía) o factores genéticos (que predisponen el desarrollo de otros cánceres). Otras causas pueden ser la exposición a factores ambientales u hormonales que también predisponen a CM, o bien como consecuencia del tratamiento del CM. El propio tratamiento del CM (la RT o la QT) puede favorecer el desarrollo de otros tumores. Por lo tanto, debemos estar atentos a la posibilidad de desarrollo sincrónico o metacrónico de nuevos cánceres en los CM masculinos, especialmente aquellos con una mutación *BRCA2*.

Hombre con CM: > Riesgo de Segundo Cáncer Primario

Globalmente, el CM masculino es similar al femenino postmenopáusico (hormonodependiente). Los rasgos ultraestructurales del CM en el hombre son muy similares a los CM de las mujeres (205). Sin embargo, los hombres suelen presentar un grado histológico más bajo y una mayor proporción de RH (en nuestra serie: 92,4% de los CM fueron RE positivos y 85,5% RP positivos) (Tabla 68).

Algunos estudios muestran una menor supervivencia para el CM en el varón en comparación con las mujeres; hecho que también podemos observar en nuestra serie (Figura 53). Se informa de un riesgo de muerte un 41% mayor para los hombres y unas tasas de supervivencia a 5 y 10 años más bajas para los hombres (85 y 73%, respectivamente) que para las mujeres (90 y 85%, respectivamente) (206). Las diferencias en el pronóstico podrían explicarse desde el punto de vista biológico: tendencia a un mayor grado histológico y marcadores de proliferación aumentados. Además de la mayor edad al diagnóstico, que dificulta la aplicación de algunos tratamientos agresivos.

Finalmente, podemos concluir que aunque el CM masculino es una enfermedad poco frecuente deberíamos mostrar interés en mejorar su prevención y manejo. Es necesario promover una adecuada educación sanitaria con el objetivo de informar y sensibilizar a la sociedad para mejorar su detección precoz y supervivencia. Por otra parte, es necesario incrementar la realización de pruebas genéticas a los hombres con CM para poder identificar los CMH de manera adecuada y ofrecer las medidas preventivas pertinentes a ellos y a sus familias.

6.4. SERIE DE CÁNCERES DE MAMA FEMENINOS HEREDITARIOS

La mayoría de CM son esporádicos, alrededor del 5-10% tienen una mutación heredada de uno de sus padres (CMH). Entre estas, destacan las mutaciones germinales en los genes *BRCA1/2*, las más frecuentemente asociadas al síndrome de CMOH. Este es un síndrome que implica una mayor predisposición al CM y/o CO, así como también a otras neoplasias malignas. Estas mutaciones se detectan en un 15-20% de las mujeres con historia familiar de CM y entre 60-80% de las mujeres con historia familiar de CM y CO (24, 25).

Los genes *BRCA1/2* se descubrieron en la década de 1990 y están involucrados en la reparación del ADN, manteniendo la integridad del genoma, por eso se consideran genes supresores de tumores del tipo *caretakers*. Las familias con mutaciones germinales en *BRCA1/2* (síndrome de CMOH) presentan un patrón hereditario autosómico dominante, con inicio temprano del cáncer, bilateralidad y CM masculino. Los descendientes del portador/a de dicha mutación tendrán un riesgo del 50% de heredar la mutación, sin poder predecir el grado de afectación clínica. Se recomienda ofrecer consejo genético a los familiares de primer grado de la persona portadora para la realización del genotipado de la mutación identificada.

Se recomienda que las personas portadoras de cualquiera de estas mutaciones, enfermas oncológicas o sanas, sigan las recomendaciones clínicas para el seguimiento y prevención de portadores de mutaciones en *BRCA1/2*. Si bien la asociación de las mutaciones *BRCA1/2* con los riesgos de CM y de CO ha está bien definida, la asociación con otros cánceres es inconsistente. Estudios iniciales del *Breast Cancer Linkage Consortium* también señalaron una asociación entre estas mutaciones y los adenocarcinomas de próstata y páncreas, entre otros (42, 43). Asociaciones que fueron confirmadas posteriormente (207).

Pensamos que en un futuro, tal vez no muy lejano, los análisis genéticos para detectar genes de alta o moderada susceptibilidad al CM y otros cánceres se generalizarán a toda la población; mientras esto no suceda, es importante continuar investigando para tratar de mejorar los actuales criterios de selección para estudio genético.

En nuestro estudio logramos identificar a un total de 78 enfermas de CM (58,5%) portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2* del total de 133 mujeres seleccionadas para el estudio genético y sobre ellas centramos nuestra investigación: 44 enfermas con mutaciones en el gen *BRCA1* y 34 en el gen *BRCA2*. Diecinueve de estas enfermas fueron diagnosticadas de CM bilateral por lo que el número máximo de CM *BRCA1/2* positivos fue de 97 CM.

Nos propusimos estudiar las características de los CM *BRCA1/2* positivos y determinar si podríamos detectar diferencias frente al resto de las enfermas con CM para ayudar a seleccionar mejor los CMH entre la población general.

Tanto *BRCA1* como *BRCA2* son genes muy grandes. Se han registrado más de 3500 variantes, incluidas mutaciones patógenas, polimorfismos y variantes de significado clínico incierto. Las VP son aquellas mutaciones que se pueden considerar como causa principal de alta predisposición al CM. La mayoría son alteraciones que dan lugar a una parada prematura en la traducción, generando una proteína corta (o truncada) y no funcional. El *Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2* ha analizado datos de unas 30.000 familias con aproximadamente 1700 VP distintas en cada gen, encontrando variaciones en el tipo y la frecuencia de las VP según la región.

En la población general, cabe esperar que más de 1 de cada 3 varones y 1 de cada 4 mujeres sufran algún cáncer a lo largo de la vida, es decir, que el riesgo del cáncer en el varón es superior al 33% y el de una mujer superior al 25%. Si nos restringimos al CM, el riesgo absoluto, la probabilidad de desarrollar un CM a lo largo de toda la vida, determina 3 categorías de riesgo:

1.- Riesgo poblacional medio: el esperado en la población general, que en España se estima alrededor del 12% a lo largo de toda la vida (1 de cada 8 mujeres). Este riesgo varía en función de los factores de riesgo asociados de manera específica a cada mujer.

2.- Riesgo intermedio: entre el 17-30 % a lo largo de toda la vida (1 de cada 4 mujeres).

3.- Riesgo elevado: mayor del 30% a lo largo de toda la vida (1 de cada 2-3 mujeres).

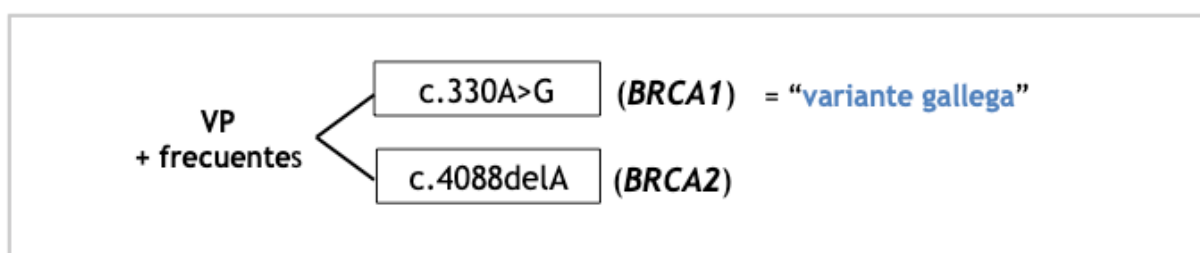
En nuestra área sanitaria, se estima que el riesgo poblacional medio para una mujer de 35 años de edad, sana, es de alrededor del 12% a lo largo de la vida.

Existe una fuerte evidencia de que el riesgo absoluto de CM en las portadoras de mutaciones en *BRCA1/2*, *PALB2* y *CHEK2* es mayor entre las mujeres con intensa agregación familiar de CM que cuando hay pocos casos, es decir, que no todas las mutaciones son iguales a efectos de riesgo.

En Galicia, en el año 2001, Vega et al. (208) identificaron por primera vez la mutación fundadora R71G (mutación deletérea 330A>G en el exón 5 del gen *BRCA1*) en individuos afectos de CMOH. Según la nomenclatura HGVS la mutación sería C.211A>G (p.Arg71Gly). La investigación llevada a cabo por nuestro grupo en colaboración con el IPATIMUP (Oporto), durante esa misma época, dio la clave para el reconocimiento de que esta mutación fundadora era la más prevalente entre las mujeres gallegas. Por esta investigación, la Dra. Emilia Cortizo Torres recibió el Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia por el estudio titulado: “*De la consulta al genoma*” y fue nombrada Académica Correspondiente en 2001. Finalmente, Vega et al. (208) confirmaron que las enfermas de CM con esta mutación tenían ascendencia gallega. Duarte et al. (209) describen en 2002 el primer estudio sobre la prevalencia de *BRCA1* y

BRCA2 en enfermas de CM del sur de Galicia y norte de Portugal. Graña et al. (210) observaron que esta mutación en el gen *BRCA1* (la mutación fundadora R71G en el gen *BRCA1* -mutación 330A>G -) suponía el 50% de las familias *BRCA1/2* positivas en Galicia y el 4% en Cataluña.

Para investigar la prevalencia de los tipos de mutaciones *BRCA1/2* de nuestra área, incluimos en el análisis a todas las enfermas con CM/CO y a sus familiares directos, con o sin cáncer, que fueran portadores de alguna de estas mutaciones. Se incluyeron: 93 personas portadoras de *BRCA1* y 82 de *BRCA2* (Tablas 101 y 102). La VP c.330A>G en el gen *BRCA1*, conocida como la variante gallega, fue la más prevalente en nuestro medio (presente en 30 de 93: 32,26%); seguida de la VP c.3808T>G (22,6%, n = 21). En el gen *BRCA2*, destacamos la VP c.4088delA (identificada en 20 personas de 82: 24,4%).



Los CM asociados con una mutación *BRCA1/2* tienden a desarrollarse en mujeres más jóvenes. En este estudio corroboramos que los CM *BRCA* positivos presentaban una edad menor al diagnóstico (46,9 años de edad media al diagnóstico vs. 57,6 años en el resto de CM), y esta diferencia resultó estadísticamente significativa (Tabla 77).

Kuchenbaecker et al., que incluyeron en su estudio a 3886 portadores de *BRCA1/2*, obtuvieron una edad media al diagnóstico para estos aún menor (38 años) (36). En este estudio se observó que el riesgo de CM en mujeres con estas mutaciones genéticas aumentó significativamente en la edad adulta temprana hasta alcanzar el pico máximo a los 35-40 años en las portadoras de *BRCA1* y 5-10 años más tarde en las portadoras de *BRCA2*, estabilizándose y manteniéndose en una incidencia similar hasta que estas mujeres alcanzaron los 80 años. En nuestra serie también observamos esta tendencia: mayor porcentaje de CM a edades más jóvenes para los *BRCA1*, donde un 70% de los casos se diagnosticaron antes de los 50 años; mientras que para los *BRCA2* este porcentaje se alcanza a los 55 años (5 años más tarde) (Figura 54).

Cáncer de mama *BRCA1/2* positivo: Mujeres + Jóvenes

En nuestro estudio observamos también un mayor porcentaje de CM bilateral para los CM *BRCA1/2* positivos (24,4%) frente al resto de enfermas con CM (5,9%) ($p < 0,001$), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar los CM *BRCA1* y *BRCA2* positivos (Tablas 78 y 79). En la bibliografía científica se recoge evidencia de que las portadoras de mutación *BRCA* tienen un mayor riesgo de CM contralateral, comparado con las no portadoras. Sin embargo, estima un mayor riesgo para las portadoras de *BRCA1* que para las *BRCA2* (36, 39). Kuchenbaecker et al. (36) estimaron un riesgo acumulado de CM contralateral a los 20 años del diagnóstico del primer CM del 40% para las *BRCA1* y del 26% para las *BRCA2*.

Otra de las características asociadas a los CMH es la asociación con otros tumores. En nuestra serie, las enfermas con CM *BRCA1/2* positivos presentaron una mayor frecuencia de cánceres múltiples que el resto de CM (21,8% vs. 5,9%) (Tabla 80). Entre los tumores secundarios de otras localizaciones asociados a los genes *BRCA1/2* destacan en la literatura principalmente el cáncer pancreático y melanoma, para ambos sexos; y el CM y próstata, en el varón. En nuestro estudio destacan: el CO y cáncer de endometrio, para *BRCA1*; y para *BRCA2*, el carcinoma basocelular de piel y carcinoma colorrectal (Tabla 84). Aunque no sea del todo exacto, podríamos simplificarlo al objeto de ser didácticos, diciendo que: los CM *BRCA1* positivos tienen una mayor asociación con cánceres ginecológicos (ovario y endometrio); y los CM *BRCA2* positivos, además del CO, con cánceres digestivos (pancreático, gástrico, vía biliar y colorrectales).

Cáncer de mama *BRCA1/2* positivo: > Asociación Cánceres Múltiples

A continuación exponemos los cánceres de otras localizaciones (además del CM y CO) más frecuentemente asociados a mutaciones germinales en los genes *BRCA1/2*:

- Cáncer de páncreas: los genes *BRCA1/2* suponen, respectivamente, el 1% y el 5-10% del cáncer de páncreas familiar (40). El riesgo para ambos genes es moderado (RR: 2-8). Según las estimaciones del estudio multicéntrico retrospectivo del *Breast Cancer Family Registry*, los portadores de mutación en *BRCA1* tienen mayor riesgo de cáncer de páncreas (tasa de incidencia estandarizada de 4,11), siendo superior para los portadores de *BRCA2* (5,79). Para ambos genes, la asociación no difiere con el sexo, pero se detectan mayores niveles de riesgo en personas menores de 50 años (211). En nuestro estudio encontramos un caso de adenocarcinoma pancreático en una mujer portadora de *BRCA2*.
- Cáncer gástrico: se ha descrito un mayor riesgo en portadores de *BRCA1/2*, aunque generalmente no se considera parte del espectro de cánceres porque son necesarios estudios más amplios para su confirmación. Se encontró asociación principalmente para *BRCA2* (RR: 2,5-2,7) (42, 43, 212, 213).
- Cáncer de endometrio: aunque estudios previos muestran resultados contradictorios sobre el exceso de riesgo para los portadores de *BRCA1/2*, estudios más recientes encontraron un mayor riesgo de desarrollarlo; especialmente para *BRCA1* y para un subtipo agresivo (seroso) y de alto grado, con índices de incidencia estandarizados informados que van desde 14,29 a 32,2 (214-216). En nuestra serie se encontraron tres casos (dos adenocarcinomas y un carcinosarcoma) entre las mujeres *BRCA1* positivas (15%).
- CCR: los datos sobre el riesgo en portadores de *BRCA1/2* son inconsistentes. Un metaanálisis reciente concluyó que el riesgo de CCR aumenta en *BRCA1* (OR: 1,49), pero no en *BRCA2* (44). En nuestro estudio sí que encontramos asociación de *BRCA2* con CCR (diagnosticado en un 16,6% de las mujeres *BRCA2* positivas).
- Cáncer de piel: no se ha establecido una asociación clara con *BRCA1/2* (41). La evidencia actual se basa en estudios retrospectivos de familias de riesgo, que estiman el incremento de riesgo de melanoma en las portadoras de *BRCA2* (RR: 2,5-2,7) (43, 212, 217). Pocos estudios han incluido el cáncer de piel no melanoma y en general sugieren que las mutaciones *BRCA1/2* no predisponen a los pacientes a cánceres de piel no melanoma. Sin embargo, un estudio demostró que las mutaciones *BRCA1* pueden estar relacionadas con el carcinoma de

células escamosas (217) y otro estudio demostró que los portadores de la mutación *BRCA2* tenían más probabilidades de desarrollar un carcinoma de células basales que los portadores de *BRCA1* (218).

- Cáncer de próstata (hombres): se asocia a mutaciones *BRCA1/2* en el 0,8-5% de los casos y aproximadamente el 2% de los hombres con diagnóstico precoz de este cáncer serán portadores de mutación en *BRCA2* (219). Amplia gama de estimaciones de riesgo (RR): 1,1-3,8% para *BRCA1* y de 4,7-8,6 para *BRCA2*. Roed Nielsen et al. mostraron un RR del 3,7 para los portadores de *BRCA2* y de 3,1 para sus familiares de primer grado (37).

Los CM hereditarios *BRCA1/2* positivos tienen características histológicas propias. Tienden a ser CM de alto grado histológico; los *BRCA1* suelen ser poco diferenciados y los *BRCA2* de mayor grado que los esporádicos de la misma edad (220, 221). Hecho que se verificó en nuestro estudio, donde casi un 70% de los CM *BRCA1/2* eran de grado III (vs. 38% del resto de CM); siendo mayor el porcentaje de CM pobremente diferenciados para los *BRCA1*: un 80% (vs. un 53% de los *BRCA2*) ($p < 0,005$) (Tablas 88 y 89).

En nuestro estudio observamos diferencias estadísticamente significativas al comparar el subtipo molecular entre los CM *BRCA* positivos con el resto de CM: casi la mitad de CM asociados a *BRCA* eran TN (vs. casi 15% en el resto de CM); siendo mayor el porcentaje de TN para los *BRCA1* positivos (61% vs. 26% en los *BRCA2*) (Tablas 90 y 91). Datos que coinciden con los reportados en un estudio reciente (222): el CM TN ocurre en el 10-15% de los CM esporádicos y en 66-100% de los CM asociados a *BRCA1*; por el contrario, el 14-35% de los casos de CM TN son portadores de una VP en *BRCA2*, similar a la proporción del CM esporádico.

Al analizar la distribución de los diferentes carcinomas de mama según el tipo histológico (Tabla 94) pudimos observar como el CDI NOS (NST) fue el más prevalente en ambas series, representado dos tercios de los CM. No obstante, encontramos diferencias llamativas y significativas ($p < 0,001$) en relación a otros tipos histológicos concretos: los “carcinomas ductales infiltrantes con hileras y necrosis”, los carcinomas medulares y los carcinomas metaplásicos se asociaron con más frecuencia a los CMH *BRCA* positivos que al resto de CM (8,6% vs. 1,7%; 6,5% vs. 1,4%; 3,2 % vs. 0,8%, respectivamente). Por el contrario, se asociaron con mayor frecuencia a la serie de CM no hereditarios: los carcinomas lobulillares infiltrantes (7,9% vs. 1,1%) y los carcinomas mucinosos (2,7% vs. 1,1%). Al comparar la distribución de los tipos histológicos (Tabla 95) entre las enfermas *BRCA1* vs. *BRCA2* positivas las pequeñas diferencias encontradas no alcanzaron significación estadística. En cuanto al tipo histológico, la literatura reporta que aproximadamente el 75% de los CM *BRCA1* positivos son CDI y el 10% son cánceres medulares atípicos; para el CM *BRCA2* positivo, los tipos lobulillar o ductal con lobulillar son más frecuentes (hasta en un 10% de los casos) (223).

Como una aportación original, no descrita previamente, nosotros optamos por denominar como “**carcinoma ductal infiltrante con hileras y necrosis**” a un tipo especial de carcinoma que a menudo es clasificado como CDI NOS (NST) pero que muestra una apariencia histológica concreta: distribución en cordones/hileras y nidos sólidos de células, con abundantes mitosis atípicas, núcleos muy pleomórficos y amplias áreas de necrosis (Figuras 56 y 57). Es importante que el patólogo tenga en cuenta esta apariencia específica y alerte al clínico del mismo, para valorar la posibilidad de que se trate de un CMH. Una reevaluación sobre una serie consecutiva de 431 CM escogidos al azar para reconocer este patrón nos permitió confirmar que se observa en 1 de cada 10 CM femeninos (Tabla 96).

Cada vez conocemos más, y cada vez se identifican más genes, pero todavía hay un 50% de los CMH de los que no sabemos su causa. Debido a un mayor conocimiento en las bases genéticas del cáncer se han ido ampliando las indicaciones de estudio genético.

Pensamos que en un futuro, tal vez no muy lejano, los análisis genéticos para detectar genes de alta o moderada susceptibilidad al cáncer se generalizarán a toda la población; mientras esto no suceda, proponemos añadir **nuevos criterios** para la selección de análisis genéticos para sumar a los ya descritos por las diferentes guías:

- 1) Todas las enfermas de CM con los siguiente subtipos histológicos: **carcinoma medular y metaplásico**, así como también los “**carcinomas ductales infiltrantes con hileras y necrosis**” (este tipo específico de tumor es clasificado frecuentemente como CDI NOS -NST- por los patólogos; en nuestra investigación, demostramos que tiene unos rasgos histológicos peculiares y fácilmente reconocibles).
- 2) Todas las familias con al menos **un familiar con cáncer múltiple**: especialmente cuando el cáncer asociado al CM sea ginecológico (*BRCA1*) o digestivo (*BRCA2*); considerar también la asociación con cualquier otro tipo de cáncer de baja prevalencia (gliomas, leucemias, melanomas...). En el caso de los varones la asociación de CM y cáncer de próstata, también debería tenerse en cuenta.
- 3) Todas las pacientes con CM cuyo subtipo molecular sea **TN (*BRCA1*)** y considerar la posibilidad de realizar estudio genético a todos los CM subtipo **luminal B-like *HER2* negativos** si se acompañan de agregación familiar de cáncer (*BRCA2*).

6.5. SEGUIMIENTO DE MÁS DE 40 AÑOS DE UNA COHORTE DE 50 FAMILIAS

Hemos realizado el seguimiento exhaustivo durante más de 40 años a 50 familias de nuestra serie (seleccionadas al azar), a partir de un caso probando (mujer diagnosticada de CM en la década de los 70 y 80s) (Tabla 106).

Tras esos 40 años de seguimiento, pudimos clasificar a estas 50 familias en función del tipo de agregación familiar de cáncer, de la siguiente manera: 60% CM esporádicos (sin ningún otro caso de CM en la familia) (n = 30); 28% CM Familiares (al menos otro CM en la familia, pero sin ser un CMH)(n = 14); 12% CMH (fenotipos hereditarios con/sin estudio genético)(n = 6) (Figura 63).

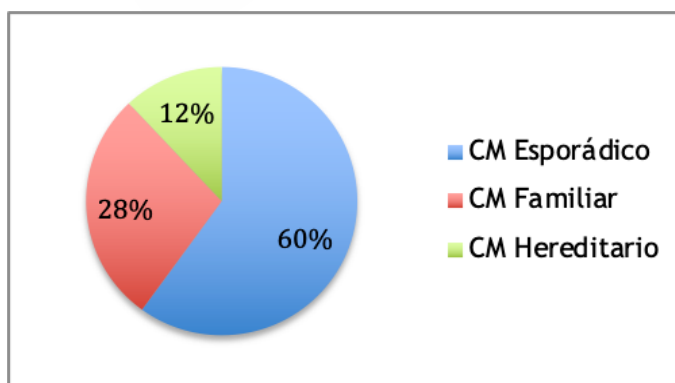


Figura 63. Porcentaje de casos según tipo de agregación familiar de nuestra cohorte de 50 familias

En un estudio previo llevado a cabo en nuestra área sanitaria, la Dra. Cortizo-Torres E (224) siguió una cohorte de 149 enfermas de CM y a sus familias. En el momento del diagnóstico el 5% de las familias fueron clasificadas como síndromes de CMH, en base a que cumplían criterios de agregación familiar de cáncer: historia familiar de CM en 3 o más familiares de primer o segundo grado (incluida la probando) en al menos tres generaciones; en aquellas familias en las que los CM se concentraban en la misma generación, solo se clasificaron como CMH si el CM de la probando era bilateral y/o la edad de presentación era inferior o igual a 40 años. Transcurridos 5 años de seguimiento el porcentaje de familias con síndromes de CMH ascendió al 6% y al finalizar el seguimiento (12 años) hasta un 8% de las familias fueron catalogadas como CMH.

La construcción de un árbol genealógico es un proceso dinámico en donde hemos de ir actualizando los nuevos casos de cáncer que van surgiendo a lo largo del tiempo. El porcentaje del 12% de CMH obtenido en nuestra serie al final del seguimiento es plausible. Es lógico pensar que un tiempo de seguimiento tan prolongado (40 años) nos ha permitido identificar mejor la agregación familiar de cáncer, eliminando al menos dos sesgos:

- Sesgo de memoria (no recordar la causa de la muerte de los familiares o si estos han tenido cáncer a lo largo de su vida).
- Sesgo de confidencialidad intrafamiliar (ya que algunos enfermos no comunican o simplemente ocultan sus diagnósticos a otros miembros de la familia en primer/segundo o tercer grado).

El hecho de disponer de dos bases de datos: una con más de 150.000 esquelas y otra con datos de una serie histórica que incluye a un total de 5000 CM diagnosticados y/o tratados en nuestra área sanitaria, facilitaron enormemente la construcción de estos árboles genealógicos, y nos permitió confirmar la veracidad de los datos aportados por las enfermas de CM y/o por sus familiares.

Sin embargo, nos llama la atención de que solo en una de las 6 familias con fenotipo compatible con síndrome de CMH se realizó estudio genético, identificándose una mutación -VP- en el gen *BRCA1* en algunos miembros de esta familia. Las 5 familias restantes no fueron estudiadas.

Lo mismo sucedió con las medidas profilácticas (mastectomía y/o SOBP) que brillaron por su ausencia. Es necesario realizar un esfuerzo adicional para que estas medidas lleguen a todas las enfermas y familias en riesgo.

El CMH y familiar es genéticamente muy heterogéneo, puede deberse a mutaciones o variantes en genes de penetrancia alta o moderada (ambos infrecuentes) o a polimorfismos frecuentes en genes de penetrancia baja, sin ser excluyentes entre sí. Obviamente, la alta frecuencia en la población de estos últimos y el bajo valor predictivo de cada uno de ellos pueden limitar su uso en la práctica clínica y en el consejo genético. No obstante, es muy probable la identificación de muchos otros alelos de susceptibilidad en el futuro y, a medida que aumente el conocimiento de sus funciones biológicas, una combinación de los mismos junto con otros factores de riesgo de CM podría ofrecer una estimación individualizada del riesgo suficientemente predictiva y clínicamente relevante.

6.6. SALPINGO-OOFORECTOMÍAS BILATERALES PROFILÁCTICAS

Mientras no tengamos una herramienta de cribado efectiva, la SOBP se considera el *gold standard* para la prevención del cáncer ovárico, tubárico y peritoneal primario en mujeres con mutaciones documentadas *BRCA1/2* o con agregación familiar de cáncer compatible con el síndrome de CMOH. Se acepta que la reducción del riesgo del CO, tubárico y peritoneal es del 80-90% y la reducción de mortalidad específica alcanza el 70% (31, 225-227).

Es necesario mejorar la identificación de las mujeres de riesgo, candidatas a esta técnica quirúrgica profiláctica. La SOBP conlleva una serie de consecuencias (esterilidad, menopausia quirúrgica, modificaciones en el ámbito de la esfera sexual, osteoporosis...) que tenemos que contrastar con los beneficios relacionados si logramos evitar la morbilidad y la mortalidad del cáncer ovárico, tubárico o peritoneal primario.

En nuestra investigación, revisamos los hallazgos anatomopatológicos de 90 SOBP realizadas a las mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/2* (Tabla 108). Nos llamó la atención el hecho de que en una muestra relativamente pequeña hasta en 4 mujeres (4,4%) se encontraran lesiones malignas a nivel del epitelio tubárico: 1) carcinoma seroso tubárico infiltrante -pT1a- (en portadora sana de mutación *BRCA1* y conocedora de la misma desde hacía 10 años), 2) carcinoma seroso intraepitelial tubárico -STIC- (en portadora sana de mutación *BRCA1*, conocedora de la misma desde hacía 4 años), 3) lesión intraepitelial tubárica serosa -STIL- (en mujer con CM *BRCA1* positivo, aunque el estudio genético y la cirugía profiláctica fueron realizados 5 y 6 años más tarde), 4) carcinoma seroso intraepitelial tubárico -STIC- con focos de microinvasión (en una mujer con CM *BRCA2* positivo, donde el diagnóstico genético y la SOBP se realizaron al año y dos años de diagnóstico del CM). Las cuatro mujeres están afortunadamente sanas y libres de enfermedad en el momento actual.

En nuestra serie, también observamos a tres enfermas diagnosticadas de CM, portadoras de mutación en *BRCA1*, que no se beneficiaron de una SOBP y terminaron siendo diagnosticadas de un carcinoma seroso de ovario infiltrante de alto grado.

Otro dato interesante encontrado en nuestra serie fue una mujer diagnosticada de CM a los 40 años, con diagnóstico genético positivo para *BRCA1* realizado 6 años más tarde, esta fue diagnosticada de un carcinoma seroso de endometrio al serle realizada una histerectomía con anexectomía bilateral (con fines profilácticos).

En las tablas 109 y 110 mostramos de manera más detallada (caso por caso) la cronología de los eventos: edad del cáncer (en las enfermas con CM previo), del diagnóstico genético y la fecha de la SOBP en las mujeres sanas portadoras de *BRCA1/2* (Tabla 109) y entre las enfermas con CM portadoras de *BRCA1/2* (Tabla 110).

No obstante, tenemos que tener en cuenta que incluso en el mejor de los casos siempre existirá un riesgo residual tras la SOBP de ser diagnosticado de un carcinoma peritoneal primario. En nuestra serie, una de las mujeres sanas portadora de mutación en el gen *BRCA1* (conocida desde 2011) y a quien se le había practicado una SOBP en 2014 (sin hallazgos patológicos relevantes), presentó seis años más tarde (2020) un carcinoma seroso peritoneal primario.

Son necesarios más estudios para calibrar los riesgos y beneficios de la SOBP. Es necesario mejorar la identificación de las mujeres de riesgo, candidatas a esta técnica quirúrgica profiláctica.

El CO es una enfermedad heterogénea. Más del 90% de los cánceres de ovario son epiteliales; pudiendo surgir del epitelio de la superficie del ovario, pero también de las trompas de Falopio, focos de endometriosis o en el peritoneo (228). Se distinguen cuatro tipos principales dentro del cáncer epitelial de ovario: seroso, endometriode, mucinoso y de células claras. Cada uno de ellos muestra patrones de expresión génica que se correlacionan con sus homólogos morfológicos en tejidos normales: los tumores serosos se correlacionaron con las trompas de Falopio, los mucinosos con la mucosa colónica, y los endometrioides y de células claras con el endometrio (229).

Las teorías de la carcinogénesis señalan que los cánceres serosos de ovario derivan del epitelio de la trompa y afectan secundariamente al ovario, destacando dos hipótesis para su patogenia (Figura 64). De acuerdo con la primera, los precursores del CO se desarrollan en las fimbrias a partir de un carcinoma intraepitelial tubárico seroso oculto (STIC -*serous tubal intraepithelial carcinoma*-), involucrando posteriormente al ovario. La segunda teoría apoya la implantación de epitelio normal de la fimbria en la superficie ovárica durante la ovulación, lo que da como resultado un quiste de inclusión cortical donde puede surgir la transformación maligna (230, 231).

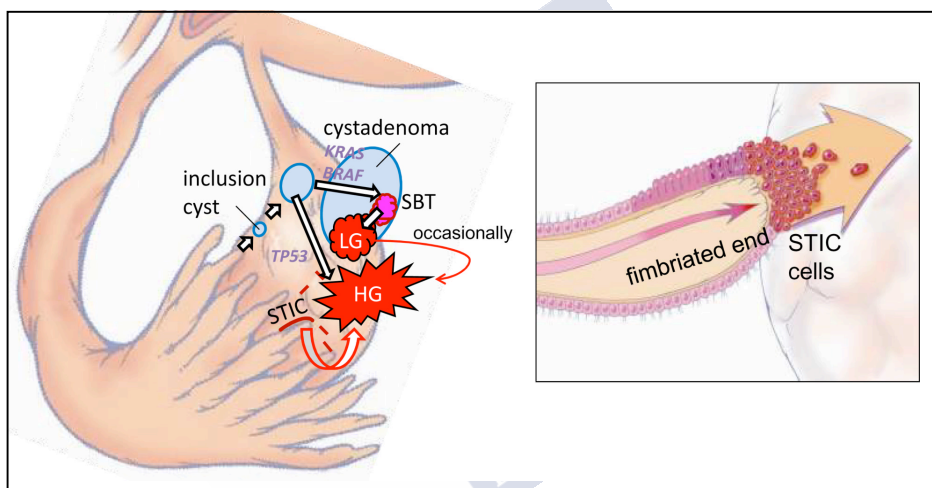


Figura 64. Carcinogénesis del carcinoma seroso de ovario
Imagen modificada. Fuente: Kurman and Shih; *Am J SurgPathol* 2010 (229)

Entre el 15-20% de las enfermas con CO son portadoras de la mutación *BRCA1/2*. Aunque los antecedentes familiares de CM y CO están fuertemente correlacionados con la detección de una mutación *BRCA1/2*, hasta el 50% de las mujeres con CO *BRCA* positivo no tienen antecedentes familiares de cáncer, lo que respalda la importancia e indicación de consejo y estudio genético a todas las mujeres con un diagnóstico personal de cáncer epitelial de ovario (incluido el cáncer tubárico o peritoneal), independientemente de la edad y de los antecedentes familiares (232). Las portadoras de estas mutaciones tienen más probabilidades de ser diagnosticadas con CO seroso de alto grado que otros subtipos histológicos.

Cáncer epitelial ovárico/tubárico/peritoneal =Indicación de Estudio Genético

Está documentado, por lo tanto, el mayor riesgo de CO y trompas de Falopio en mujeres *BRCA1/2* positivas. Por este motivo y ya que no existe un cribado efectivo para este tipo de cáncer, la SOBP es la cirugía de elección en mujeres portadoras de la mutación que hayan finalizado su deseo genésico. Se recomienda a partir de los 35-40 años para las *BRCA1* y a partir de los 40-45 años para las *BRCA2*; aunque siempre se deberá considerar la edad de la afectada más joven de la familia (67). Esta diferencia de edad se establece porque los portadores con mutación *BRCA1* tienden a desarrollar CO a edades más tempranas (226).

La SOBP ha demostrado disminuir el riesgo de CO, trompa y peritoneal primario un 80% en portadoras de *BRCA1/2* (80). Sin embargo, existe un riesgo residual de carcinoma peritoneal primario tras una SOBP. En nuestra serie: 1,1% de las mujeres con una SOBP previa (1 de 90) sin presentar hallazgos patológicos relevantes, fue diagnosticada seis años más tarde de un carcinoma seroso peritoneal (Tabla 109). Coincidiendo con el riesgo de carcinoma peritoneal informado en la literatura: 1 - 4,3% (80, 233). A pesar de ese riesgo documentado de desarrollar carcinomatosis primaria del peritoneo, no existe evidencia que justifique el beneficio del seguimiento ginecológico ni del marcador Ca125, por lo que no se recomienda.

Se ha informado que la SOBP confiere una reducción del 77% en la mortalidad por todas las causas (234).

En cuanto a la reducción del riesgo de CM asociado a la SOBP, los datos actuales son controvertidos: estudios iniciales mostraron una reducción de riesgo en las portadoras de *BRCA1/2* del 56% y 43% respectivamente (235), varios estudios corroboran esta reducción de riesgo del 51% (80), pero otros más recientes no validaron este efecto protector (81, 236). Un estudio del año 2020 mostró que la SOBP en la premenopausia disminuyó el riesgo de CM en las portadoras de *BRCA1* pero no en las portadoras de *BRCA2* (237).

Se han informado cánceres ocultos en ovarios y trompas de Falopio extirpados profilácticamente en mujeres portadoras de una mutación *BRCA*, variando del 2-12% (238-241). Por este motivo es importante un protocolo quirúrgico estandarizado así como un minucioso y protocolizado estudio histológico de las piezas quirúrgicas.

La SOBP cuenta con un protocolo quirúrgico específico que hemos de seguir (242): vía laparoscópica mínimamente invasiva, exploración de cavidad (abdomen superior, superficie intestinal, omento, apéndice y órganos pélvicos), biopsia de cualquier hallazgo peritoneal anormal, lavado pélvico para citología (50 cc de suero salino fisiológico instilado y aspirado inmediatamente), anexectomía bilateral (incluyendo: 2 cm de ligamento infundibulopélvico, toda la trompa desde el cuerno uterino, todo el peritoneo que rodea las trompas y los ovarios, así como áreas de adherencias subyacentes entre trompa/ovario y pared pélvica), minimizar la manipulación de trompas/ovarios para evitar la exfoliación traumática, introducir los ovarios y las trompas en endobolsas para su extracción de la pelvis. No está indicado realizar una salpingectomía de intervalo y diferir la ooforectomía.

El corte en serie y el examen microscópico minucioso de la pieza de anexectomía bilateral es una práctica bien establecida. Esto se realiza mediante el protocolo de sección y examen exhaustivo del extremo fimbriado (SEE-FIM -*Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End*-), que implica la revisión patológica de la muestra completa en secciones de 2 a 3 mm, así como la sección longitudinal de la fimbria (243, 244) (Figura 65).

El principal predictor para detectar malignidad oculta en mujeres de alto riesgo para CO que van a someterse a una SOBP es adherirse al protocolo quirúrgico-patológico. Es importante porque seguir un protocolo estandarizado se asocia con tasas más altas de diagnóstico.

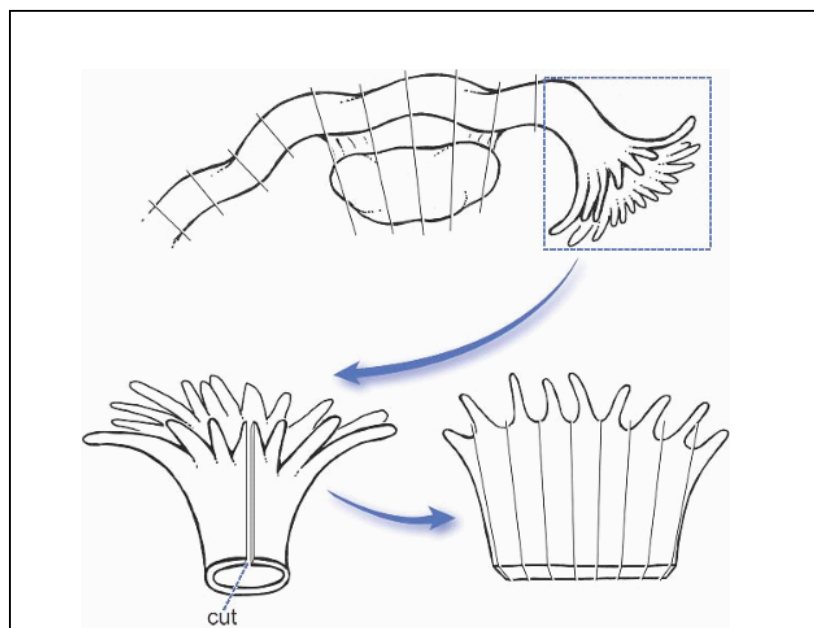


Figura 65. Sección seriada de la trompa de Falopio y el ovario de una muestra de SOBP

En la figura se muestra el protocolo SEE-FIM. El extremo fimbriado debe separarse del resto de la trompa y seccionarse de forma seriada a intervalos de 2 mm a lo largo del eje largo. El resto de la trompa al igual que el ovario deben cortarse de manera perpendicular al eje largo a intervalos de 2 mm. Reproducción bajo licencia Creative-Common (Basicmedical Key: <https://basicmedicalkey.com/fallopian-tube-2/>).

Para los genes no *BRCA*(*BRCAX*), diversos estudios demuestran que portadoras de *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D* poseen un riesgo moderado de CO, por lo que se recomienda la SOBP; aunque no hay evidencia en cuanto a qué edad (las guías recomiendan su consideración en la peri/menopausia: 45-50 años) (67). El riesgo acumulado de CO para las portadoras del síndrome de Lynch es del 60%, por lo tanto también se recomienda la SOBP en estas enfermas. En general, se recomienda realizar la cirugía reductora de riesgo (histerectomía + SOBP) en mujeres con síndrome de Lynch a edades similares que en las portadoras de *BRCA2* (en torno a los 40-45 años) (245, 246) aunque guías como las de la *National Comprehensive Cancer Network* no especifican la edad (247), ya que existe variabilidad según el tipo de mutación e historia familiar (248). Para los genes *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* o *NBN* se recomienda considerar la SOBP en función a la historia familiar.

Es preciso ponderar los beneficios y los efectos secundarios asociados a la SOBP y la menopausia quirúrgica subsiguiente. En mujeres premenopáusicas, la ooforectomía aumenta el riesgo de morbilidad cardiovascular, osteoporosis y síntomas endocrinos asociados que incluyen sofocos y deterioro de la función sexual. El miedo a estos síntomas pueden influir en la decisión de someterse a este procedimiento. En general, para las portadoras de la mutación *BRCA1/2*, el impacto en la calidad de vida relacionada con la menopausia quirúrgica es superado por la reducción del riesgo de cáncer (249, 250). Se recomienda que un ginecólogo-oncólogo explique los riesgos/beneficios y ayude a las pacientes que están considerando una SOBP a comprender cómo puede afectar la calidad de vida y valorar las opciones de tratamiento, si precisa. El papel de la terapia de reemplazo hormonal en las portadoras de mutaciones *BRCA1/2* sometidas a SOBP ha sido controvertido; y aunque la evidencia es limitada, la terapia hormonal tiene una serie de beneficios reportados y no parece afectar al riesgo de CM (251).

Para concluir, en nuestro estudio, en cuatro de las 90 SOBP (4,4%) realizadas se encontraron lesiones malignas a nivel de la trompa uterina (carcinomas serosos): uno de los casos era infiltrante (pT1a), otro era intraepitelial con focos de microinvasión y en los dos restantes la lesión era exclusivamente intraepitelial. Como dato curioso, incluimos 3 mujeres con CM *BRCA1* positivas, a las que no se les realizó SOBP, que fueron diagnosticadas de carcinoma seroso de ovario infiltrante de alto grado. Como ya hemos comentado previamente, una cuarta enferma con CM *BRCA1* positiva fue diagnosticada de un carcinoma seroso de endometrio. Durante los últimos años, una serie de publicaciones también han alertado de un aumento de riesgo del carcinoma seroso de endometrio de alto grado en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1*. Todavía no existe una clara evidencia contrastada sobre este tema. Algunos autores (214) defienden ofrecer histerectomía profiláctica a mujeres bien informadas, sin comorbilidad y sin un especial riesgo trombogénico, que se vayan a someter a una SOBP en la actualidad, si bien se advierte de la incertidumbre, de modo que es posible futuras investigaciones permitan incluir o descartar esta recomendación en las guías clínicas.

Por eso podemos continuar afirmando, que en ausencia de nuevas técnicas de imagen o nuevos marcadores séricos que permitan identificar de manera predecible neoplasias de ovario y trompa en etapa temprana, la SOBP continúa siendo la mejor opción para las mujeres con alto riesgo de desarrollar un cáncer primario en estas localizaciones. La alternativa (prevención secundaria a través del seguimiento clínico mediante Ca125 y ecografía endovaginal anual) continúa siendo muy controvertida (252-254). Estudios iniciales informaban que solo el 25% de las mujeres que participaban en estos cribados anuales presentaban estadios avanzados; sin embargo, otras series con un mayor número de casos no objetivaron este beneficio. Mientras persiste esta incertidumbre algunas guías clínicas como la de SEOM 2020 mantienen vigente esta recomendación, mientras otras (como las últimas guías de práctica clínica francesas) ya no la recomiendan. En el caso de recomendar este tipo de cribado, la indicación será a intervalos de 6-12 meses a partir de los 30 años, mediante ecografía endovaginal y determinación del marcador tumoral Ca125 sérico. Siempre hemos de advertir sobre las limitaciones de este cribado.

La evidencia actual parece indicar que los anticonceptivos hormonales no están contraindicados en las mujeres portadoras de mutación *BRCA1/2* e incluso podría suponer una ventaja proporcionando una reducción del riesgo del CO (67).

Resaltamos la importancia de indicar estudios genéticos a todas las mujeres diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario/trompas/peritoneo, independientemente de la edad al diagnóstico (Guía Clínica NCCN).

Recordamos también la importancia de tratar de identificar a todas las mujeres con síndrome de CMOH y a las portadoras de otras mutaciones con riesgo incrementado de CO. No obstante, hemos de tener presente que siempre existirá un riesgo residual de carcinoma peritoneal primario tras la SOBP; en nuestra serie, este riesgo fue del 1,1%.

6.7. DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

Llama la atención que en pleno siglo XXI el uso del DGP sea tan escaso en nuestra área sanitaria entre las familias con genes de alta penetrancia para el síndrome de CMOH y para otras enfermedades hereditarias con gran repercusión a nivel individual y social, como pueden ser la neurofibromatosis o la enfermedad de Huntington, por citar algunas.

A lo largo de nuestra investigación, solo hemos conocido en nuestra área sanitaria dos casos a los que se les ofreció la técnica del DGP:

- 1) Una mujer sana, portadora de una mutación en el gen *BRCA2* y con antecedentes familiares directos de CM, acudió a IVI Vigo en 2013 con la intención de tener descendencia libre de mutación. Se analizaron los 11 embriones obtenidos, de los cuales 3 resultaron estar libres de la mutación. En 2016 se realizó la transferencia embrionaria de dos de ellos. Ocho meses más tarde nacieron dos niñas *BRCA2* negativas.
- 2) Una mujer sana menor de 35 años, portadora de una VP en el gen *BRCA1*, solicitó ayuda para beneficiarse de la técnica del DGP. Inició los trámites para poder acceder a esta técnica y así poder tener descendencia libre de esta mutación. Según su propio relato, percibió una gran desinformación y/o desinterés por parte de algunos profesionales sanitarios en lo relativo al DGP; también relata haber sufrido una demora prolongada a la espera de obtener la autorización necesaria de la CNRHA. Finalmente, cuando ya estaba a punto de iniciar el proceso la mujer fue diagnosticada de CM y desistió volver a intentarlo.

Nos consta que desde 2015 hasta la actualidad, en nuestra área sanitaria, un máximo de 14 personas portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* han logrado acceder al DGP -con diferentes resultados -. Alguno/as aún han iniciado este proceso muy recientemente.

Cronología del DPG y las mutaciones *BRCA1/2*:

- En diciembre de 2008 nació en el Reino Unido la primera niña libre de la mutación *BRCA1* que portaba su padre gracias al DGP.
- En diciembre de 2010, nació en España (Cataluña) el primer niño libre de la mutación *BRCA1* gracias al DGP (Programa de Reproducción Asistida Puigvert-Sant Pau de Barcelona).
- En 2016, nacieron en España los primeros casos libres de la mutación patogénica en el gen *BRCA2*: un niño en Zaragoza y dos gemelas en Vigo. La CNRHA, a petición del Gobierno de Aragón, dio luz verde para que se aplique la técnica del DGP en la Clínica Gobest de Zaragoza. Su madre, portadora sana del gen *BRCA2*, primeriza de 36 años, con este nacimiento ha logrado romper la cadena de riesgo para sus descendientes.
- En agosto de 2017, nació en Galicia (A Coruña) la primera niña española libre de mutación en el gen *BRCA1*. Su madre, portadora de una mutación *BRCA1*, fue diagnosticada en el año 2012, a los 29 años de edad, de un CM y se sometió, antes de recibir tratamiento de QT, a una vitrificación de ovocitos para así poder preservar su fertilidad. En el año 2015, una vez superado el cáncer, la paciente decidió someterse al tratamiento de reproducción asistida, pero no quería que su futura descendencia fuera portadora de esta mutación. Por tanto, solicitó a la CNRHA la autorización para realizar DPG. Una vez obtenida la autorización, la Dra. Sabela García (embrióloga), de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Quirónsalud fue la responsable de desvitrificar los óvulos y fecundarlos, obteniendo tres embriones sin la mutación en el gen *BRCA1*. La segunda transferencia fue exitosa, naciendo así la primera niña en España sin predisposición genética (*BRCA1*) a padecer CM.

Además de las cuestiones éticas relacionadas con el cribado de embriones para mutaciones asociadas con el riesgo de cáncer de inicio en la edad adulta, hemos de prestar más atención a las cuestiones técnicas, logísticas y psicosociales relacionadas.

El conocimiento público de casos resueltos con éxito puede ayudar a las parejas a desarrollar expectativas adecuadas en relación con el DGP para los genes *BRCA*, a prepararse para tomar decisiones y aceptar resultados posiblemente desafiantes y, en última instancia, a determinar si es compatible con sus objetivos reproductivos (255-257).

Cuando analizamos el por qué las técnicas de reproducción con DGP son infrautilizadas en nuestro medio, encontramos diferentes razones:

- Ignorancia y desconocimiento del DGP y de sus posibilidades, tanto en la población general como en el ámbito de los profesionales sanitarios.
- Razones económicas. Son técnicas caras. Intentar que la cobertura por el sistema sanitario público es una tarea complicada en la actualidad.
- Cameselle-Teijeiro JF y Valdés-Pons J (258) señalan trabas de índole ideológico y religioso. Estos autores afirman que gracias al alto índice de éxito de las técnicas de DGP, y al número de biólogos, embriólogos y médicos españoles altamente cualificados, es el momento de repensar si los Comités Éticos y CNRHA están cumpliendo adecuadamente sus funciones. Señalan que tanto en España como en otros países europeos, algunas organizaciones religiosas con puntos de vista contrarios a las técnicas del DGP han colocado a miembros decisivos en estos comités y, por lo tanto, están involucrados en la toma de decisiones médicas; restringiendo algunos avances científicos que podrían beneficiar enormemente la prevención de enfermedades genéticas y hereditarias.

Hemos entrevistado personalmente a algunos profesionales médicos que trabajan en estas Unidades de Reproducción Humana, en la actualidad restringidas al ámbito privado en España. Todos coinciden en la infrautilización de la técnica del DGP no sólo en lo relativo a los genes que predisponen al síndrome de CMOH sino a enfermedades tan dramáticas como la enfermedad de Huntington o tan prevalentes como la fibrosis quística. Todos reconocen en privado que de hacer pública esta carencia podrían hacer peligrar la acreditación de la propia Unidad de Reproducción Asistida por parte de los Comités Nacionales competentes. De ahí nuestra insistencia en investigar y auditar lo que está sucediendo en esta área de la medicina para corregir las anomalías que pudieran estar ocurriendo.

7. CONCLUSIONES

PRIMERA.- La prevención del CM, en el momento actual, exige orientar el cribado poblacional hacia un cribado cada vez más individualizado en función de los factores de riesgo. Además del seguimiento clínico, las medidas profilácticas (mastectomía y salpingo-ooforectomía bilateral) y el DGP son ya una realidad para las personas de alto riesgo. El síndrome de CMH afecta a una de cada diez mujeres, pero en las nueve mujeres restantes esta enfermedad también tiene un gran impacto psicológico y social en el ámbito familiar. Necesitamos establecer un nuevo paradigma en la atención sociosanitaria del CM que nos haga contemplar al CM como una enfermedad familiar, además de ser, obviamente, una enfermedad propia de la mujer. Este nuevo paradigma nos ayudará a calibrar adecuadamente los riesgos y a mejorar la calidad de las medidas de prevención.

SEGUNDA.- Disponer de información fiable sobre la agregación familiar del cáncer exige la creación de bases de datos que recojan series históricas en un área sanitaria concreta y nos proporcionen información. Información no solo sobre la localización del cáncer, sino también sobre la edad de presentación y otra serie de datos clínicos, histológicos e IHQ; que pueden resultar claves para el reconocimiento precoz de los síndromes hereditarios de cáncer, y así poder adelantarnos en la adopción de medidas preventivas (tanto a nivel individual como familiar). Estas bases de datos nos permiten corregir algunos sesgos importantes, tales como el sesgo de “memoria” (lo/as pacientes no recuerdan lo que sucedió a algunos de sus ancestros) o el sesgo de “confidencialidad intrafamiliar” (no siempre disponen de información veraz sobre el historial clínico de sus familiares).

TERCERA.- Para esta investigación hemos creado una base de datos con información clínica de 5000 enfermo/as de CM diagnosticados y/o tratados en nuestra área sanitaria desde la década los 70s hasta la actualidad. Esta información resultó esencial, ya que nos permitió contrastar y verificar la agregación familiar de CM que nos comunicaban (en ocasiones, de manera imprecisa) los casos probando. Al trabajar con una cantidad de datos clínicos, de imagen, histológicos e IHQ tan abrumadora, se hizo necesario garantizar y demostrar la fiabilidad de este registro. Los resultados presentados en el primer apartado de nuestra tesis (“Serie global de CM”): edades medias, formas de presentación clínica, curvas de supervivencia global a 20 años, hallazgos histológicos e IHQ, patrones de metastatización y porcentajes de recidiva locorregional, así como bilateralidad y presencia de cánceres múltiples; nos sirvieron para demostrar la coherencia y validez de nuestra base de datos.

CUARTA.- Los angiosarcomas mamarios son las neoplasias malignas de estirpe sarcomatosa más comunes de la glándula mamaria. Hemos estudiado un total de 12 angiosarcomas de mama (11 mujeres y 1 varón) entre la serie total de 5000 neoplasias malignas de mama, lo que representó el 0,24%. En nuestro medio, se diagnostica aproximadamente un angiosarcoma de mama por cada 400 CM. Se distinguen tres entidades clínicas diferentes: por una parte, el

angiosarcoma primario (que representó el 0,06% de todos los CM); y por otra parte, los *angiosarcomas secundarios* (también raros, aunque algo más frecuentes que los primarios: 0,18%), dentro de este grupo están los angiosarcomas postirradiación (0,14%) y el angiosarcoma que surge sobre áreas con linfedema crónico -síndrome de Stewart-Treves- (0,04%).

QUINTA.- La edad media al diagnóstico de la serie de angiosarcomas de mama fue 66,5 años (menor edad en los primarios que en los secundarios). Los angiosarcomas primarios se presentaron como nódulos palpables, mientras que los angiosarcomas secundarios tuvieron una forma de presentación clínica más variada (principalmente como hematomas o máculas/placas/nódulos cutáneos de coloración rojo-violácea y de apariencia benigna). El angiosarcoma de mama continúa siendo un desafío diagnóstico: la rareza de la enfermedad junto con la escasa especificidad clínica e imagenológica ocasionaron errores y retrasos en su diagnóstico. En nuestra serie, el angiosarcoma de mama causó la muerte a 8 de los 12 casos con un intervalo de supervivencia que osciló entre los 3 y 19 meses. Nos sorprendió encontrar una intensa agregación familiar de cáncer, una asociación que puede estar reflejando una predisposición genética, poco estudiada hasta el momento. En nuestra serie, solamente 2 de los casos tenían hecho un estudio genético. Es necesario profundizar en el conocimiento de la susceptibilidad genética de los angiosarcomas de mama de manera que podamos mejorar la selección de enferma/os con un mayor riesgo de carcinogénesis radioinducida y poder ofrecerles terapias alternativas a la RT que obtengan similares porcentajes de supervivencia, tal y como es el caso de la mastectomía frente a planteamientos más conservadores. Son necesarias más investigaciones y reforzar el asesoramiento genético para lograr un tratamiento y seguimiento más personalizado.

SEXTA.- El CM masculino representó el 0,9% del total de CM de nuestra serie. La edad media del CM fue mayor en el hombre (69 años) que en la mujer (57,3 años). En nuestra serie, más de la mitad presentaban al menos un familiar de primer grado con cáncer. Sin embargo, sólo 14 (19,7%) de los 71 hombres con CM tenían hecho un estudio genético. Además, uno de cada tres CM masculinos que no llegaron a ser estudiados genéticamente presentaba una intensa agregación de cáncer. Las mutaciones en el gen *BRCA2* se asociaron con más frecuencia al síndrome de CMH en el varón: cinco hombres tenían una mutación en el gen *BRCA2* (7%) y solo un hombre en el gen *BRCA1*. Destacamos que tres de los cinco hombres (no emparentados entre sí) con CM *BRCA2* positivo presentaron el mismo tipo de mutación: c.9382C>T (p.Arg3128Ter) en el gen *BRCA2*. Otras mutaciones fueron registradas: una VP en el gen *MUTYH* y una variante de significado incierto en *MSH6* y *TP53*. En los 6 casos restantes: los estudios genéticos fueron negativos. El 4% de los hombres tuvieron CM bilateral y hasta un tercio de ellos presentaron cánceres primarios múltiples. Incluso, un 14% del total llegaron a presentar al menos tres cánceres primarios. El cáncer extramamario asociado con más frecuencia fue el adenocarcinoma de próstata, seguidos del carcinoma colorrectal, vesical y basocelular cutáneo.

SÉPTIMA.- En nuestra serie de enfermas con síndromes de CM hereditarios, pudimos observar que la mutación patogénica c.330A>G en el gen *BRCA1*, conocida como la variante gallega, fue la más prevalente en nuestro medio (presente en 30 de 93: 32,26%), seguida de la VP c.3808T>G (22,6%, n = 21). En el gen *BRCA2*, destacamos la VP c.4088delA en el gen *BRCA2* (identificada en 20 de 82: 24,4%).

OCTAVA.- Los CM *BRCA1/2* positivos tienden a diagnosticarse en mujeres más jóvenes (edad media: 46,9 años vs. 57,6 años en el resto de CM), tienen un mayor porcentaje de bilateralidad (24,4% vs 5,9%) y una mayor frecuencia de cánceres múltiples (21,8% vs. 5,9%). Con respecto a los cánceres primarios de otras localizaciones relacionados con *BRCA1/2*, podemos decir de una manera didáctica (aunque no del todo exacta) que: los CM *BRCA1* positivos tienen una mayor asociación con cánceres ginecológicos (ovario y endometrio), y los CM *BRCA2* positivos, además del CO, con cánceres digestivos (pancreático, gástrico, vía biliar y colorrectales).

NOVENA.- Los CM hereditarios *BRCA1/2* positivos tienen características histológicas propias: casi un 70% de los CM *BRCA1/2* eran de grado III (vs. 38% en el resto de CM); siendo mayor el porcentaje de CM pobremente diferenciados para los *BRCA1* (80% vs. 53% en *BRCA2*). Cerca de la mitad de los CM asociados a *BRCA* eran TN (vs. casi 15% en el resto de CM); siendo mayor el porcentaje de TN para los *BRCA1* positivos (61% vs. 26% en los *BRCA2*). Al analizar la distribución de los diferentes CM según el tipo histológico, pudimos observar que el CDI NOS (NST) fue el más prevalente en ambas series, representado dos tercios de los CM. No obstante, encontramos diferencias llamativas y significativas en relación a otros tipos histológicos concretos: los carcinomas medulares, los carcinomas metaplásicos y los “CDI con hileras y necrosis”; que se asociaron con más frecuencia a los CM *BRCA1/2* positivos.

DÉCIMA.- Como aportación original, no descrita previamente, optamos por describir un tipo histológico especial de CM: “*Carcinoma Ductal Infiltrante con Hileras y Necrosis*”. Aunque a menudo es clasificado como CDI NOS (NST), nosotros lo hemos denominado así por su apariencia histológica concreta y fácilmente reconocible: distribución en cordones y nidos sólidos de células, con abundantes mitosis atípicas, núcleos muy pleomórficos y amplias áreas de necrosis. Es importante que el patólogo tenga en cuenta esta apariencia específica y alerte al clínico ante la posibilidad que se trate de un CM hereditario. Una reevaluación al microscopio sobre una serie consecutiva de 431 CM escogidos al azar para reconocer este patrón nos permitió confirmar que se observa en 1 de cada 10 CM femeninos.

UNDÉCIMA.- Pensamos que en un futuro, tal vez no muy lejano, los análisis genéticos para detectar genes de alta o moderada susceptibilidad al cáncer se generalizarán a toda la población; mientras esto no suceda, proponemos añadir nuevos criterios para la selección de análisis genéticos para sumar a los ya descritos por las diferentes guías: **1)** Todo/as lo/as enfermos/as de CM con determinados subtipos histológicos (*medular y metaplásico*, así como también el descrito “*carcinoma ductal infiltrante con hileras y necrosis*”); **2)** Todas las familias con al menos *un familiar con cáncer múltiple*: especialmente cuando el cáncer asociado al CM sea ginecológico (*BRCA1*) o digestivo (*BRCA2*); considerar también la asociación con cualquier otro tipo de cáncer de baja prevalencia (gliomas, leucemias, melanomas...). **3)** Todo/as lo/as enfermo/as de CM cuyo subtipo molecular sea *TN (BRCA1)*; y considerar la posibilidad a los subtipos *luminal B-like HER2 negativos*, si se acompañan de agregación familiar de cáncer (*BRCA2*).

DECIMOSEGUNDA.- La construcción de un árbol genealógico es un proceso dinámico en donde hemos de ir actualizando los nuevos casos de cáncer que van surgiendo a lo largo del tiempo. Investigamos la agregación de cáncer en 50 familias de nuestra serie (seleccionadas al azar), a partir de un caso probando (mujer diagnosticada de CM en la década de los 70-80s). Tras más de 40 años de seguimiento del caso índice, hemos podido catalogar o clasificar a estas 50 familias de la siguiente manera: un 60% fueron *CM esporádicos* (sin ningún otro caso de CM en la familia), un 28% *CM familiares* (más de 1 CM en la familia, pero sin criterios de CM hereditario) y un 12% *CM hereditarios* (incluimos fenotipos hereditarios con/sin estudio genético).

DECIMOTERCERA.- En nuestra investigación, revisamos los hallazgos anatomopatológicos de 90 SOBP realizadas a mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/2*. Nos llamó la atención el hecho de que en una muestra relativamente pequeña, cuatro mujeres (4,4%) presentaron lesiones malignas a nivel del epitelio tubárico. También observamos cómo tres enfermas de CM, portadoras de mutación en *BRCA1* y que no realizaron SOBP, fueron diagnosticadas de un carcinoma seroso de ovario infiltrante de alto grado. Otra enferma de CM, portadora de mutación en *BRCA1*, fue diagnosticada de un carcinoma seroso de endometrio. Es necesario mejorar la identificación de las mujeres de riesgo, candidatas a esta técnica quirúrgica profiláctica. La SOBP conlleva una serie de consecuencias derivadas de la menopausia quirúrgica subiguiente que tenemos que ponderar con los beneficios al lograr disminuir la morbilidad y la mortalidad del cáncer ovárico, tubárico o peritoneal primario. No obstante, hemos de tener presente que existe un riesgo residual de carcinoma peritoneal primario tras la SOBP; en nuestra serie, este riesgo fue del 1,1% (una mujer sana portadora de *BRCA1* lo desarrolló a los 6 años de la SOBP).

DECIMOCUARTA.- El acceso de las familias, de nuestra área sanitaria, con genes de alta penetrancia para el síndrome de CMOH al DGP es todavía muy limitado; si tenemos en cuenta que el CM es una enfermedad muy prevalente y que el CM hereditario afecta a uno de cada 10 CM diagnosticados. Nos consta que desde 2015 hasta la actualidad, en nuestra área sanitaria, solo 14 personas portadoras de mutaciones en *BRCA1/2* han logrado acceder al DGP. Alguno/as incluso han iniciado este proceso muy recientemente. El conocimiento público de casos resueltos con éxito puede ayudar a las parejas a desarrollar expectativas adecuadas en relación al DGP para portadores de *BRCA*, a prepararse para tomar decisiones y aceptar resultados posiblemente desafiantes y, en última instancia, a determinar si es compatible con sus objetivos reproductivos.



8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Disponible en: <https://redecn.org/redecn.org/es/index.html>.
- 2.- Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones 2017. Disponible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf.
- 3.- McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(2): 383-90.
- 4.- Abdou Y, Elkhanany A, Attwood K, Ji W, Takabe K, Opyrchal M. Primary and secondary breast angiosarcoma: single center report and a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 178(3): 523-33.
- 5.- International Agency for Research on Cancer: World Health Organization. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018 [Online]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- 6.- Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med* 2018; 379(14): 1385-6.
- 7.- WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. 5th Edition, Volume 2 (Breast cancer). World Health Organization (WHO); 2019.
- 8.- Kleer CG, van Golen KL, Braun T, Merajver SD. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. *Mod Pathol* 2001; 14(5): 458-64.
- 9.- Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-52.
- 10.- Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1533-46.
- 11.- Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care* 2017; 12(2): 102-107.
- 12.- Morigi C. Highlights of the 16th St Gallen International Breast Cancer Conference, Vienna, Austria, 20-23 March 2019: personalised treatments for patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*. 2019; 13: 924.
- 13.- Hortobagyi G, Connolly JL, D'Orsi CJ et al. Breast (Chapter 48). En: Amin MB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. Chicago: Springer; 2017. p. 621-624.
- 14.- Lynch HT, Marcus JN, Watson P, Lynch J. Cáncer de mama familiar, síndromes familiares de cáncer y predisposición al cáncer de mama. In Bland KI CE. *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Buenos Aires: Panamericana; 1993. p. 342-377.
- 15.- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherit mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302(5645): 643-6.

- 16.- Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1600-1608.
- 17.- Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte, año 2018. Diciembre 2019. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf.
- 18.- Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993; 9: 138-41.
- 19.- Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017; 355(6331): 1330-1334.
- 20.- Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet* 1995; 56(3): 745–752.
- 21.- Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2008; 17(5): 424-433.
- 22.- HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). The resource for approved human gene nomenclature. Disponible en: <https://www.genenames.org/>.
- 23.- den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat* 2016; 37(6): 564-9.
- 24.- Nathanson KL, Wooster R, Weber BL. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med* 2001; 7: 552-556.
- 25.- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 665-676.
- 26.- Castellanos E, Gel B, Rosas I, Tornero E, Santín S, Pluvinet R et al. A comprehensive custom panel design for routine hereditary cancer testing: preserving control, improving diagnostics and revealing a complex variation landscape. *Sci Rep* 2017; 7: 39348.
- 27.- Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science* 2014; 343(6178): 1466-70.
- 28.- Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 1–8.
- 29.- Nielsen FC, van Overeem HT, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 599-612.
- 30.- Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(20): 2143-53.
- 31.- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Libro de Cáncer Hereditario. 3ª Edición. España: GoNext Producciones S.L; 2019.
- 32.- Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021; 384(5): 428-439.
- 33.- Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011; 12(1): 68-78.
- 34.- Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T, Vega A, Lloret G, de la Hoya M et al. The Average Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer for Carriers of Mutations in BRCA1 and BRCA2 Attending Genetic Counseling Units in Spain. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2861-9.

- 35.- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72(5): 1117-30.
- 36.- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* 2017; 317(23): 2402-16.
- 37.- Roed Nielsen H, Petersen J, Therkildsen C, Skytte AB, Nilbert M. Increased risk of male cancer and identification of a potential prostate cancer cluster region in BRCA2. *Acta Oncol* 2016; 55(1): 38-44.
- 38.- Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(3): 443-55.
- 39.- van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hooning MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2016; 34(5): 409-18.
- 40.- Pilarski R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39: 79-86.
- 41.- Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchhoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol* 2015; 172(6): 1498-1506.
- 42.- Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(18): 1358-65.
- 43.- Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(15): 1310-6.
- 44.- Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR et al. BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(11): 1178-1189.
- 45.- Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer* 2016; 122(23): 3673-3681.
- 46.- Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1(1): 23-32.
- 47.- Corso G, Figueiredo J, La Vecchia C, Veronesi P, Pravettoni G, Macis D et al. Hereditary lobular breast cancer with an emphasis on E-cadherin genetic defect. *J Med Genet* 2018; 55(7): 431-441.
- 48.- Figueiredo J, Melo S, Carneiro P, Moreira AM, Fernandes MS, Ribeiro AS et al. Clinical spectrum and pleiotropic nature of CDH1 germline mutations. *J Med Genet* 2019; 56(4): 199-208.
- 49.- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012; 18(2): 400-7.
- 50.- Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(21): 1607-16.

- 51.- Decker B, Allen J, Luccarini C, Pooley KA, Shah M, Bolla MK et al. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. *J Med Genet* 2017; 54(11): 732-741.
- 52.- Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014; 371(6): 497-506.
- 53.- Slater EP, Langer P, Niemczyk E, Strauch K, Butler J, Habbe N et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet* 2010; 78(5): 490-4.
- 54.- Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2243-57.
- 55.- Apostolou P, Papasotiriou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2017; 9: 331-335.
- 56.- Thompson D, Duedal S, Kirner J, McGuffog L, Last J, Reiman A et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(11): 813-22.
- 57.- Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2901-7.
- 58.- Golmard L, Castéra L, Krieger S, Moncoutier V, Abidallah K, Tenreiro H et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur J Hum Genet* 2017; 25(12): 1345-1353.
- 59.- Weber-Lassalle N, Hauke J, Ramser J, Richters L, Groß E, Blümcke B et al. BRIP1 loss-of-function mutations confer high risk for familial ovarian cancer, but not familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018; 20(1): 7.
- 60.- Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016; 2(4): 482-90.
- 61.- Peterlongo P, Catucci I, Colombo M, Caleca L, Mucaki E, Bogliolo M et al. FANCM c.5791C>T nonsense mutation (rs144567652) induces exon skipping, affects DNA repair activity and is a familial breast cancer risk factor. *Hum Mol Genet* 2015; 24(18): 5345-55.
- 62.- Damiola F, Pertesi M, Oliver J, Le Calvez-Kelm F, Voegelé C, Young EL et al. Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res* 2014; 16(3): R58.
- 63.- Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* 2016; 34(17): 1978-86.
- 64.- Seminog OO, Goldacre MJ. Age-specific risk of breast cancer in women with neurofibromatosis type 1. *Br J Cancer* 2015; 112(9): 1546-8.
- 65.- Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk-Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27(4): 380-394.
- 66.- Woolderink JM, De Bock GH, de Hullu JA, Hollema H, Zweemer RP, Slangen BFM et al. Characteristics of Lynch syndrome associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 150(2): 324-330.
- 67.- González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020; 22(2): 193-200.

- 68.- Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* 2017; 123(10): 1721-1730.
- 69.- Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(8): 855-862.
- 70.- Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger SE, Hansford S, Young S, Huntsman DG et al. Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy. *Obstet Gynecol* 2012; 120(2 Pt 1): 235-40.
- 71.- Harter P, Hauke J, Heitz F, Reuss A, Kommoss S, Marmé F et al. Prevalence of deleterious germline variants in risk genes including BRCA1/2 in consecutive ovarian cancer patients (AGO-TR-1). *PLoS One* 2017; 12(10): e0186043.
- 72.- Pritzlaff M, Summerour P, McFarland R, Li S, Reineke P, Dolinsky JS et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161(3): 575-586.
- 73.- Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(2): 169-180.
- 74.- Baretta Z, Mocellin S, Goldin E, Olopade OI, Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(40): e4975.
- 75.- Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012; 307(4): 382-90.
- 76.- Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 2016; 212(4): 660-669.
- 77.- Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 177(3): 723-733.
- 78.- Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, Greenup RA, Kiluk JV, Sacchini V et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg* 2018; 153(2): 123-129.
- 79.- Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296(2): 185-92.
- 80.- Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(2): 80-7.
- 81.- Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(5): djv033.
- 82.- Arora S, Yelikar BR, Karigoudar MH. Evaluation of SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End) Protocol in Identifying Fallopian Tube Precursor Lesions in Women with Ovarian Tumors. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69(Suppl 2): 153-159.

- 83.- Elston CW, Ellis IO. The Breast. In Systemic Pathology. 3rd ed. London: Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
- 84.- International Association of Cancer Registries. International rules for multiple primary cancers. Asian Pac J Cancer Prev 2005; 6(1): 104-6.
- 85.- De Waard F, Baanders-van Halewijn EA, Huizinga J. The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma. Cancer 1964; 17: 141-151.
- 86.- Clemmesen J. Statistical Studies in malignant neoplasms. Munksgard, Copenhagen, 1965. Vol I, p.260.
- 87.- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71(1): 7-33.
- 88.- Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 66(1): 65-74.
- 89.- Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. JAMA 1932; 99(20): 1670-1674.
- 90.- Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 1990; 65(3): 518-29.
- 91.- Lee AH. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. Breast. 2005; 14(2): 151-2.
- 92.- Darbre PD. Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. Anticancer Res 2005; 25(3c): 2543-50.
- 93.- Chan S, Chen JH, Li S, Chang R, Yeh DC, Chang RF, Yeh LR, Kwong J, Su MY. Evaluation of the association between quantitative mammographic density and breast cancer occurred in different quadrants. BMC Cancer 2017; 17(1): 274.
- 94.- Merkel DE, Osborne CK. Prognostic factors in breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1989; 3(4): 641-52.
- 95.- Isaacs C, Stearns V, Hayes DF. New prognostic factors for breast cancer recurrence. Semin Oncol 2001; 28(1): 53-67.
- 96.- Kapoor A, Vogel VG. Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. Expert Rev Anticancer Ther 2005; 5(2): 269-81.
- 97.- Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. Ann Med Surg (Lond) 2019; 49: 44-48.
- 98.- Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. BMC Cancer 2016; 16(1): 734.
- 99.- Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, Halder M, Bulbrook RD, Cuzick J, Hayward JL. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. Br J Surg 1984; 71(9): 711-4.
- 100.- Michowitz M, Noy S, Lazebnik N, Aladjem D. Bilateral breast cancer. J Surg Oncol 1985; 30(2): 109-12.
- 101.- Donovan AJ. Bilateral breast cancer. Surg Clin North Am 1990; 70(5): 1141-9.
- 102.- Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P, Gogas H. Bilateral breast cancer. Am Surg 1993; 59(11): 733-5.

- 103.- Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, McLaughlin R, Newell J, Kerin MJ. Bilateral breastcancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(1): 131-40.
- 104.- Beinart G, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Mejia J, Ruggeri A, Mininberg E et al. Clinical course of 771 patients with bilateral breast cancer: characteristics associated with overall and recurrence-free survival. *Clin Breast Cancer* 2007; 7(11): 867-74.
- 105.- Wanebo HJ, Senosfsky GM, Fechner RE, Kaiser D, Lynn S, Paradies J. Bilateral breast cancer: Risk reduction by contralateral biopsy. *Ann Surg* 1985; 201: 667-77.
- 106.- Dawson LA, Chow E, Goss PE. Evolving perspectives in contralateral breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34(13): 2000-9.
- 107.- Hartman M, Hall P, Edgren G, Reilly M, Lindstrom L, Lichtenstein P et al. Breast cancer onset in twins and women with bilateral disease. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4086-91.
- 108.- Lee KD, Chen SC, Chan CH, Lu CH, Chen CC, Lin JT et al. Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10): 2647-55.
- 109.- Soerjomataram I, Louwman WJ, de Vries E, et al. Primary malignancy after primary female breast cancer in the South of the Netherlands, 1972-2001. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 93:91-95.
- 110.- Rubino C, de Vathaire F, Diallo I, Shamsaldin A, Le MG. Increased risk of second cancers following breast cancer: role of the initial treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 61: 183-195.
- 111.- Raymond JS, Hogue CJ. Multiple primary tumours in women following breast cancer, 1973-2000. *Br J Cancer* 2006; 94: 1745-1750
- 112.- Perez EA. Current management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (4 Suppl 12): 1-10.
- 113.- Wang XY, Jakowski J, Tawfik OW, Thomas PA, Fan F. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann DiagnPathol* 2009; 13(3): 147-50.
- 114.- May DS, Stroup NE. The incidence of sarcomas of the breast among women in the United States, 1973-1986. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87(1): 193-4.
- 115.- Kunkiel M, Maczkiewicz M, Jagiello-Gruszfeld A, Nowecki Z. Primary angiosarcoma of the breast -series of 11 consecutive cases- a single-centre experience. *Curr Oncol* 2018; 25(1): e50-e53.
- 116.- Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J et al. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer* 2007; 110(1): 173-8.
- 117.- Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, Benjamin RS, Feig BW et al. Angiosarcoma of thebreast. *Cancer* 2005; 104(12): 2682-8.
- 118.- Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiatedbone: report of eleven cases. 1948. *Cancer* 1998; 82(1): 8-34.
- 119.- Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*. 1971; 28: 1087-99.
- 120.- Strobbe LJ, Peterse HL, van Tinteren H, Wijnmaalen A, Rutgers EJ. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47: 101-9.
- 121.- Billings SD, McKenney JK, Folpe AL, Hardacre MC, Weiss SW. Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation. An analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 781-8.

- 122.- Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer* 2005; 104(4): 856-63.
- 123.- Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, Franceschi D, Avisar E. Angiosarcomas of the breast. A review of 70 cases. *Am J Clin Oncol* 2007; 30: 570-3.
- 124.- Seinen JM, Styring E, Verstappen V, Vult von Steyern F, Rydholm A et al. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(8): 2700-6.
- 125.- Torres KE, Ravi V, Kin K, Yi M, Guadagnolo BA, May CD et al. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(4): 1267-74.
- 126.- D'Angelo SP, Antonescu CR, Kuk D, Qin L, Moraco N, Carvajal RC et al. High-risk features in radiation-associated breast angiosarcomas. *Br J Cancer* 2013; 109: 2340-6.
- 127.- Cohen-Hallaleh RB, Smith HG, Smith RC, Stamp GF, Al-Muderis O, Thway K et al. Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series. *Clin Sarcoma Res* 2017; 7: 15.
- 128.- Rombouts AJM, Huising J, Hugen N, Siesling S, Poortmans PM, Nagtegaal ID, de Wilt JHW. Assessment of Radiotherapy-Associated Angiosarcoma After Breast Cancer Treatment in a Dutch Population-Based Study. *JAMA Oncol* 2019; 5(2): 267-9.
- 129.- Salminen SH, Wiklund T, Sampo MM, Tarkkanen M, Pulliainen L, Böhling TO et al. Treatment and Prognosis of Radiation-Associated Breast Angiosarcoma in a Nation wide Population. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(4): 1002-1010.
- 130.- Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos KN, Vlachodimitropoulos D, Goutas N, Bonatsos G. Breast angiosarcoma that is not related to radiation exposure: a comprehensive review of the literature. *Surg Today* 2011; 41(2): 163-8.
- 131.- Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 172-80.
- 132.- Shah S, Rosa M. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: clinical and pathologic features. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(5): 477-81.
- 133.- Georgiannos SN, Sheaff M. Angiosarcoma of the breast: a 30 year perspective with an optimistic outlook. *British Journal of Plastic Surgery* 2003; 56(2): 129-34.
- 134.- Wang L, Lao IW, Yu L, Yang W, Wang J. Primary Breast Angiosarcoma: A Retrospective Study of 36 Cases from a Single Chinese Medical Institute with Clinicopathologic and Radiologic Correlations. *Breast J* 2017; 23(3): 282-291.
- 135.- Hu QC, Mei X, Feng Y, Ma JL, Yang ZZ, Shao ZM et al. Management experiences of primary angiosarcoma of breast: a retrospective study from single institute in the People's Republic of China. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 3237-43.
- 136.- Burusapat C, Wongprakob N, Sapruangthong R, Pruksapong C, Kaewkangsadan V, Wongchansom K, Satayasoonorn K. Primary angiosarcoma of the breast presenting with a benign vascular skin-like lesion and expanding hematoma: a case report of an extremely rare tumor. *J Surg Case Rep* 2019; 2019(7): rjz223.
- 137.- Combemale P, Hetu J, Aubriot-Lorton MH, Jeudy G, Chassagne-Clément C, Castillo C et al. Cutaneous lesions in sporadic angiosarcomas of the breast: a misleading presentation. *Eur J Dermatol* 2016; 26(3): 287-9.

- 138.- Zemanova M, Machalekova K, Sandorova M, Boljesikova E, Skultetyova M, Svec J, Zeman A. Clinical management of secondary angiosarcoma after breast conservation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013; 19(1): 37-46.
- 139.- Sheppard DG, Libshitz HI. Post-radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clin Radiol* 2001; 56(1): 22-9.
- 140.- Esposito E, Avino F, di Giacomo R, Donzelli I, Marone U, Melucci MT et al. Angiosarcoma of the breast, the unknown—a review of the current literatura. *Transl Cancer Res* 2019; 8(5): 1-8.
- 141.- de Bree E, van Coevorden F, Peterse JL, Russell NS, Rutgers EJ. Bilateral angiosarcoma of the breast after conservative treatment of bilateral invasive carcinoma: genetic predisposition? *Eur J Surg Oncol* 2002;28(4):392-5.
- 142.- West JG, Weitzel JN, Tao ML, Carpenter M, West JE, Fanning C. BRCA mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(6): 533-7.
- 143.- Kadouri L, Sagi M, Goldberg Y, Lerer I, Hamburger T, Peretz T. Genetic predisposition to radiation induced sarcoma: possible role for BRCA and p53 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(1): 207-11.
- 144.- Jiang W, Murphy JD, van de Rijn M, Donaldson SS. Secondary breast angiosarcoma and germ line BRCA mutations: discussion of genetic susceptibility. *J Radiat Oncol* 2013; 2: 331–335.
- 145.- Sentí S, Blay L, Pascual I, Francesc J. Angiosarcoma radioinducido de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.12.004>.
- 146.- Naka N, Tomita Y, Nakanishi H, Araki N, Hongyo T, Ochi T, Aozasa K. Mutations of p53 tumor-suppressor gene in angiosarcoma. *Int J Cancer* 1997; 71(6): 952-5.
- 147.- Domfeh AB, Fichera M, Hunt JL. Allelicloss of 3 different tumor suppressor gene loci in benign and malignant endothelial tumors of the head and neck. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(8): 1184-7.
- 148.- Heymann S, Delaloge S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol* 2010; 5:104.
- 149.- García A, Acea B, Bouzón A, Cereijo C, Antolín S. Angiosarcoma radioinducido de mama en paciente con síndrome de Li-Fraumeni. *Cir Esp* 2019; 97: 114–116.
- 150.- Thibodeau BJ, Lavergne V, Dekhne N, Benitez P, Amin M, Ahmed S et al. Mutational landscape of radiation-associated angiosarcoma of the breast. *Oncotarget* 2018; 9(11): 10042-10053.
- 151.- Moussa SH, Oliveira AL, de Amorim AP, Scandiuzzi D, Murta EF, Soares S. Angiosarcoma of the breast associated with Kasabach-Merritt syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267(1): 43-5.
- 152.- Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child* 1940;59:1063–1070.
- 153.- Depla AL, Scharloo-Karels CH, de Jong MAA, Oldenburg S, Kolff MW, Oei SB et al. Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2014; 50(10): 1779-88
- 154.- Buehler D. Angiosarcoma outcomes and prognostic factors. *Am J ClinOncol* 2014; 37: 473-79.

- 155.- Yap HY, Tashima CK, Blumenschein GR, Eckles NE. Male breast cancer: a natural history study. *Cancer* 1979; 44: 748-754.
- 156.- Culell P, Solernou L, Tarazona J, Roma J, Martí E, Miguel A et al. Male Breast Cancer: A multicentric study. *Breast J* 2007; 13: 213-215.
- 157.- AbdelwahabYousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol* 2017; 44(4): 267-272.
- 158.- Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep* 2016; 18(1): 1.
- 159.- McKinley N, McCain S, Kirk S. Long Term Follow Up of Male Breast Cancer. *Ulster Med J* 2017; 86(3): 177-180.
- 160.- Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101(1): 51-57.
- 161.- Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 232-9.
- 162.- Cronin PA, Romanoff A, Zabor EC, Stempel M, Eaton A, Smyth LM et al. Influence of Age on the Clinical Outcome of Breast Cancer for Men and the Development of Second Primary Cancers. *Ann Surg Oncol* 2018; 25(13): 3858-66.
- 163.- Yadav S, Karam D, BinRiaz I, Xie H, Durani U, Duma N et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer* 2020; 126(1): 26-36.
- 164.- Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173(1):37-48.
- 165.- Burga AM, Fadare O, Lininger RA, Tavassoli FA. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006; 449(5): 507-12.
- 166.- Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bell JA, Elston CW, Bourke JB, et al. Male breast cancer: pathological and immunohistochemical features. *Anticancer Res* 1997; 17: 2335-2338.
- 167.- Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996; 13(1): 123-5
- 168.- Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997; 60(2): 313-9.
- 169.- Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res* 1998; 58(7): 1367-71.
- 170.- Díez O, Cortés J, Domènech M, Pericay C, Brunet J, Alonso C, Baiget M. BRCA2 germ-line mutations in Spanish male breast cancer patients. *Ann Oncol* 2000; 11(1): 81-4.
- 171.- Kwiatkowska E, Teresiak M, Lamperska KM, Karczewska A, Breborowicz D, Stawicka M et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer patients in the Polish population. *Hum Mutat* 2001; 17(1): 73.
- 172.- Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, Pharoah PD. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4(1): R2.

- 173.-Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 2003; 63(2): 342-7.
- 174.- Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(3): 771-8.
- 175.- André S, Pereira T, Silva F, Machado P, Vaz F, Aparício M et al. Male breast cancer: Specific biological characteristics and survival in a Portuguese cohort. *Mol Clin Oncol* 2019; 10(6): 644-54.
- 176.-Vietri MT, Caliendo G, D'Elia G, Resse M, Casamassimi A, Minucci PB et al. BRCA and PALB2 mutations in a cohort of male breast cancer with one bilateral case. *Eur J Med Genet* 2020; 11:103883.
- 177.- Liede A, Metcalfe K, Hanna D, Hoodfar E, Snyder C, Durham C et al. Evaluation of the needs of male carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 who have undergone genetic counseling. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1494–504.
- 178.- Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22(4): 735-42.
- 179.- Struewing JP, Coriaty ZM, Ron E, Livoff A, Konichezky M, Cohen P et al. Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. *Am J Hum Genet* 1999; 65(6): 1800-2.
- 180.- Blanco A, de la Hoya M, Balmaña J, Ramón y Cajal T, Teulé A, Miramar MD et al. Detection of a large rearrangement in PALB2 in Spanish breast cancer families with male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(1): 307-15.
- 181.- Pritzlaff M, Summerour P, McFarland R, Li S, Reineke P, Dolinsky J et al. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 161(3): 575-86.
- 182.- Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopade OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001; 38(3): 159-64.
- 183.- Nayak BK, Baral RN, Das BR. p53 gene mutation in relation to p53 protein accumulation in male and female breast cancer. *Neoplasma* 1996;43 (5):305-310.
- 184.- Boyd J, Rhei E, Federici MG, Borgen PI, Watson P, Franklin B et al. Male breast cancer in the hereditary non polyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53(1): 87-9.
- 185.- Young IE, Kurian KM, Annink C, Kunkler IH, Anderson VA, Cohen BB et al. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 81(1):141-143.
- 186.- Rizzolo P, Silvestri V, Bucalo A, Zelli V, Valentini V, Catucci I et al. Contribution of MUTYH Variants to Male Breast Cancer Risk: Results From a Multicenter Study in Italy. *Front Oncol* 2018; 8: 583.
- 187.- Deb S, Lakhani SR, Ottini L, Fox SB. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathology* 2016; 68(1): 110-8.
- 188.- Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 179.
- 189.- Zheng G, Yu H, Hemminki A, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Familial associations of male breast cancer with other cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166(3): 897-902.

- 190.- Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stemhagen A et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol* 1992; 135(7): 734-48.
- 191.- Sørensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller H, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(2): 231-3.
- 192.- Thomas DB, Rosenblatt K, Jimenez LM, McTiernan A, Stalsberg H, Stemhagen A et al. Ionizing radiation and breast cancer in men (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 9–14.
- 193.- Liukkonen S, Saarto T, Mäenpää H, Sjöström-Mattson J. Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981-2006. *Acta Oncol* 2010; 49(3): 322-7.
- 194.- Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999; 85(3): 629-39.
- 195.- Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595–604.
- 196.- Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(17): 1330-2.
- 197.- Curtis RE, Ron E, Hankey BF, Hoover RN. New Malignancies Following Breast Cancer. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF (eds). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000*. National Cancer Institute, NIH, Pub No 05–5302 Bethesda, MD. 2006; Chapter 7: 181–250.
- 198.- Spronk I, Schellevis FG, Burgers JS, de Bock GH, Korevaar JC. Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *Breast* 2018; 39: 70-9.
- 199.- Cutuli BF, Lacroze M, Dilhuydy JM, Florentz P, Velten M, Allavena C, De Lafontan B, Resbeut M, Campana F, Graic Y, et al. Cancer du sein chez l'homme: fréquence et types des cancers associés, antérieurs, synchrones et métachrones [Breastcancer in men: incidence and types of associated previous synchronous and metachronous cancers]. *Bull Cancer* 1992; 79(7): 689-96.
- 200.- Anderson DE, Badzioch MD. Breast cancer risks in relatives of male breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(14):1114-1117.
- 201.- Hemminki K, Scélo G, Boffetta P, Møller H, Tracey E, Andersen A et al. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(7): 1288-925.
- 202.- Hung MH, Liu CJ, Teng CJ, Hu YW, Yeh CM, Chen SC et al. Risk of Second Non-Breast Primary Cancer in Male and Female Breast Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148597.
- 203.- Satram-Hoang S, Ziogas A, Anton-Culver H. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9(1): R10.
- 204.- Dong C, Hemminki K. Second primary breast cancer in men. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66: 171–2.
- 205.- Hassan MO, Olaizola MY. Male breast carcinoma. An ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103(4):191-195.
- 206.- Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(5): e997-1002.

- 207.- Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015; 121(2): 269-75.
- 208.- Vega A, Campos B, Bressac-De-Paillerets B, Bond PM, Janin N, Douglas FS et al. The R71G BRCA1 is a founder Spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript. *Hum Mutat* 2001; 17(6): 520-1.
- 209.- Duarte F, Cameselle-Teijeiro JF, Soares R, Seixas C, Pérez-Villanueva J, Schmitt FC, Cortizo-Torres ME. Análisis de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en pacientes con cáncer de mama y ovario del norte de Portugal y Galicia. *Revista Clínica Española* 2002; 202(5):259-263. [https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(02\)71047-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(02)71047-3).
- 210.- Graña B, Calvo M, Teulé A, Molina A, Rodríguez M, Navarro M, Díez O, Lázaro C, Balmaña J, Brunet J. Mutación fundadora gallega c.211A>G (BRCA1) elevada frecuencia y agresividad. Reunión Online SEOM. Pamplona, Octubre 2019.
- 211.- Mocci E, Milne RL, Méndez-Villamil EY, Hopper JL, John EM, Andrulis IL et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(5): 803-11.
- 212.- Moran A, O'Hara C, Khan S, Shack L, Woodward E, Maher ER et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2012; 11(2): 235-42.
- 213.- Figer A, Irmin L, Geva R, Flex D, Sulkes J, Sulkes A, Friedman E. Therate of the 6174delT founder Jewish mutation in BRCA2 in patients with non-colonic gastrointestinal tract tumours in Israel. *Br J Cancer* 2001; 84(4): 478-81.
- 214.- Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016; 2(11): 1434-1440.
- 215.- Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, Becette V, Rouzier R, Houdayer C, Stoppa-Lyonnet D. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(2).
- 216.- Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, Chen-Shtoyerman R, Reish O, Josefsberg Ben-Yehoshua S et al. Uterinecancer in JewishIsraeli BRCA1/2 mutationcarriers. *Cancer* 2019;125(5):698-703.
- 217.- Johannsson O, Loman N, Möller T, Kristoffersson U, Borg A, Olsson H. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Eur J Cancer* 1999; 35(8): 1248-57.
- 218.- Ginsburg OM, Kim-Sing C, Foulkes WD, Ghadirian P, Lynch HT, Sun P et al. BRCA1 and BRCA2 families and therisk of skincancer. *Fam Cancer* 2010;9(4):489-93.
- 219.- Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbour germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1): 1-12.
- 220.- Honrado E, Benítez J, Palacios J. Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breastcancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59(1): 27-39.
- 221.- Schmitt FC, Reis-Filho JS, Milanezi F, Soares R, Duarte F, Seixas C, Cameselle-Teijeiro JF. Pathology of hereditary breast cáncer. *Rev Senología y Patol Mam* 2001; 14(1): 29-35.
- 222.- Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med* 2020; 40(2): 114-121.

- 223.- Han SA, Park SK, Ahn SH, Lee MH, Noh DY, Kim LS et al. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) study: protocols and interim report. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(7): 434-41.
- 224.- Cortizo-Torres ME. Cáncer de mama hereditario, familiar y esporádico. Tesis Doctoral 2001, Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.
- 225.- Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304(9): 967-75.
- 226.- Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014; 32(15): 1547-53.
- 227.- Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 222-31.
- 228.- Bast RC Jr, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for traslation. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(6): 415-28.
- 229.- Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP, Liu J, Broaddus R, Frumovitz M et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res* 2005; 11(17): 6116-26.
- 230.- Kurman RJ, ShihLeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J SurgPathol* 2010; 34(3): 433-43.
- 231.- Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24Suppl 10:x16-21.
- 232.- Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(1): 77-102.
- 233.- Kauff ND, Domchek SM, FriebelTM, Robson ME, Lee J, Garber JE et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008; 26(8): 1331-7.
- 234.- Xiao YL, Wang K, Liu Q, Li J, Zhang X, Li HY. Risk Reduction and Survival Benefit of Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Hereditary Breast Cancer: Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Breast Cancer* 2019; 19(1): e48-e65.
- 235.- Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7491-6.
- 236.- Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 2016; 109(1): djw177.
- 237.- Stjepanovic N, Villacampa G, Nead KT, Torres-Esquius S, Melis GG, Nathanson KL et al. Association of premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: Maximising bias-reduction. *Eur J Cancer* 2020; 132: 53-60.
- 238.- Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(5): 846-51.

- 239.- Rhiem K, Foth D, Wappenschmidt B, Gevensleben H, Büttner R, Ulrich U, Schmutzler RK. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(3): 623-7.
- 240.- Mingels MJ, Roelofsen T, van der Laak JA, de Hullu JA, van Ham MA, Massuger LF et al. Tubal epithelial lesions in salpingo-oophorectomy specimens of BRCA-mutation carriers and controls. *Gynecol Oncol* 2012; 127(1): 88-93.
- 241.- Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. *J Clin Oncol* 2014; 32(29): 3275-83.
- 242.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Ovarian Cancer (Version 2.2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
- 243.- Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(2): 230-6.
- 244.- College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens with carcinoma of the ovary. 2009. https://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/Ovary_09protocol.pdf.
- 245.- ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014; 124(5): 1042-1054.
- 246.- Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 223-62; quiz 263.
- 247.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Colon Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
- 248.- Dominguez-Valentin M, Crosbie EJ, Engel C, Aretz S, Macrae F, Winship I et al. Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Genet Med* 2020.
- 249.- Pezaro C, James P, McKinley J, Shanahan M, Young MA, Mitchell G. The consequences of risk reducing salpingo-oophorectomy: the case for a coordinated approach to long-term follow up postsurgical menopause. *Fam Cancer* 2012; 11(3): 403-10.
- 250.- Hooker GW, King L, Vanhusen L, Graves K, Peshkin BN, Isaacs C et al. Long-term satisfaction and quality of life following risk reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Hered Cancer Clin Pract* 2014; 12(1): 9.
- 251.- Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019; 153(1): 192-200.
- 252.- Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 49-57.
- 253.- Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, van Beurden M, de Hullu JA, Massuger LF et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer* 2007; 96(9): 1335-42.

- 254.- Lacey JV Jr, Greene MH, Buys SS, Reding D, Riley TL, Berg CD et al. Ovarian cancer screening in women with a family history of breast or ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1176-84.
- 255.- Isasi R, Kleiderman E, Knoppers BM. Editing policy to fit the genome? Framing genome editing policy requires setting thresholds of acceptability. *Science* 2016; 351(6271): 337-9.
- 256.- Derks-Smeets IA, Gietel-Habets JJ, Tibben A, Tjan-Heijnen VC, Meijer-Hoogeveen M, Geraedts JP et al. Decision-making on preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis: a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod* 2014; 29(5): 1103-12.
- 257.- Rubin LR, Werner-Lin A, Sagi M, Cholst I, Stern R, Lilienthal D, Hurley K. 'The BRCA clock is ticking!': negotiating medical concerns and reproductive goals in preimplantation genetic diagnosis. *Hum Fertil (Camb)* 2014; 17(3): 159-64.
- 258.- Cameselle-Teijeiro JF, Valdés-Pons J. Regression in the Implementation of Preimplantational Genetic Diagnosis in Spain Due to the Influence of Religious Views. *Annals of Women's Health (Editorial)* 2017; 1(2): 1-2 . Article 1010.



9. ANEXO: PUBLICACIONES RELATIVAS A LA TESIS DOCTORAL

La presente tesis doctoral ha sido objeto de diversas publicaciones:

9.1. SERIE DE CASOS: CÁNCERES DE MAMA *BRCA1/2* POSITIVOS.

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Valdés-Pons J, De Castro-Parga GJ, Figueiredo-Alonso E, Novo-Domínguez A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. New criteria to select patients with breast cancer to perform germline *BRCA1/2* testing. Clin Obstet Gynecol Reprod Med 2021;7: 1-13. doi: 10.15761/COGRM.1000326. ISSN: 2059-4828. Impact factor: 2.19.

Clinical Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine



Research Article

ISSN: 2059-4828

New criteria to select patients with breast cancer to perform germline *BRCA1/2* testing

Vanesa Rodríguez-Fernández^{1,2*}, Lucía Cameselle-Cortizo¹, Javier Valdés-Pons^{1,2}, Gonzalo J De Castro-Parga³, Elena Figueiredo-Alonso⁴, Alejandro Novo-Domínguez⁵, Jorge F Cameselle-Teijeiro¹ and Fernando C Schmitt⁶

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM. Cangas, Spain

²Service of Obstetrics and Gynecology. Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Spain

³Breast Pathology Unit. Meixoeiro Hospital, Vigo, Spain

⁴Service of Obstetrics and Gynecology. Povisa Hospital, Vigo, Spain

⁵Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

⁶Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

Abstract

In the future genetic testing to detect high/moderate susceptibility genes for breast cancer (BC) and other cancers will be generalized to the entire population. Until this happens, it is important to improve the current selection criteria for germline testing. We studied the genetic alterations of a total of 133 BC patients (32 women with bilateral BC: total of 165 BCs) in order to determine the molecular alteration responsible for their intense familial aggregation of cancer. We found 44 women with inherit mutations in the *BRCA1* gene and 34 in the *BRCA2* gene. We compared the series of *BRCA1/2*-positive BC patients with the rest of the BC patients. Based on the differences found in our series, we propose that the current guidelines for germline *BRCA1/2* testing should also include the following criteria: **1)** All BC patients with certain histological subtypes: medullary and metaplastic, as well as those that present a specific type of tumor frequently classified as "infiltrating ductal carcinoma of no special type" by pathologists but which we identify as "infiltrating ductal carcinomas with rows and necrosis" (since it has peculiar and easily recognizable histological features: distribution in cords and solid nests of cells with large areas of necrosis, abundant atypical mitoses, and highly pleomorphic nuclei); **2)** All families with at least one relative with multiple cancer: especially when the cancer associated with BC is gynecological (*BRCA1*) or digestive cancer (*BRCA2*), consider in the presence of any other type of low prevalent cancer (gliomas, leukemias, melanomas); **3)** All BC patients whose molecular subtype is triple negative (*BRCA1*), consider with the luminal B (HER2-negative) if there is familial aggregation of cancer (*BRCA2*).

*Contribución de la doctoranda Conceptualización, Metodología, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador original, revisiones y versión final).

9.2. SERIE DE CASOS: ANGIOSARCOMAS MAMARIOS

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, Valdés-Pons J, Novo-Domínguez A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Angiosarcoma of the Breast and Familial Aggregation of Cancer: Case Series of 12 Patients and Literature Review. *Biomed Res Clin Prac* 2020; 5: 1-7. doi: 10.15761/BRCP.1000215. ISSN: 2397-9631. Impact Factor: 1.963.

Biomedical Research and Clinical Practice



Research Article

ISSN: 2397-9631

Angiosarcoma of the breast and familial aggregation of cancer: Case series of 12 patients and literature review

Vanessa Rodríguez-Fernández^{1,2*}, Lucía Cameselle-Cortizo¹, Alba García-Mallo¹, Javier Valdés-Pons^{1,2}, Alejandro Novo-Domínguez³, Jorge F Cameselle-Teijeiro¹ and Fernando C Schmitt⁴

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM, Cangas, Spain

²Service of Obstetrics and Gynaecology, Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo Spain

³Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

⁴Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

Abstract

Purpose: Our aims were to study the incidence, age at diagnosis, familial aggregation of cancer, clinical presentation, delay/pitfalls in the diagnosis and overall survival of the different types of breast angiosarcomas.

Material and methods: We investigated all breast angiosarcomas diagnosed in the area of Vigo (Galicia, Spain) during the period between January 1974 and December 2020.

Results: Twelve patients (11 women and 1 man) with breast angiosarcoma were identified among a total of 5000 malignant neoplasms of the breast: 3 primary angiosarcomas and 9 secondary angiosarcomas (7 post-radiotherapy and 2 Stewart-Treves syndromes - associated with lymphedema). Globally, the 12 breast angiosarcomas represent 0.24% of all malignant breast cancers (BCs) in our healthcare area; that is to say, one breast angiosarcoma is diagnosed every 400 BCs. The mean age at diagnosis was 66.5 years (range: 28-91). We highlight the intense familial aggregation of cancer (present in almost all cases) but genetic studies have only been performed in two of them. All the primary angiosarcomas appeared as palpable nodules, while the secondary ones showed a more heterogeneous clinical picture (cutaneous oedema, hematomas, red-bluish macules or even as nodules). This non-specific clinical presentation caused errors and was one of the causes of the diagnostic delay. The mean interval between the diagnosis of BC and angiosarcoma was 106 months (SD 46). Angiosarcomas showed very aggressive behaviour: 8 of the 12 patients died, and survival ranged from 3 months to 19 months after diagnosis, with high rates of local and distant progression.

Conclusions: Breast angiosarcoma is a neoplasm with extremely poor prognosis. Due to its rarity and its different forms of presentation, it represents a diagnostic challenge. We have observed an intense and striking familial aggregation of cancer that leads us to think that there is a genetic predisposition that plays an important role in the carcinogenesis of breast angiosarcomas. Investigating and clarifying this predisposition could have consequences in its prevention and in the treatment planning (e.g., radiotherapy) of patients with BC.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador, revisiones y versión final).

9.3. SERIE DE CASOS: CÁNCERES DE MAMA MASCULINOS

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Novo-Domínguez A, Villar-Fernández B; De Castro-Parga G, Valdés-Pons J, Estévez-Diz A, Mallo-Alonso R, Figueiredo-Alonso E, Lamas-González MJ, Freiría-Barreiro G, Cameselle-Teijeiro JF. Male breast cancer: Clinical, histopathological, genetic aspects and metastatic pattern. Cancer Therapy 2020; 3: 1-10. eBook: MedDocs Publishers LLC.

MedDocs eBooks

Male breast cancer: Clinical, histopathological, genetic aspects and metastatic pattern

Rodríguez-Fernández V^{1,2}; Cameselle-Cortizo L¹; Novo-Domínguez A³; Villar-Fernández B⁴; De Castro-Parga G²; Valdés-Pons J^{1,2}; Estévez-Diz A¹; Mallo-Alonso R¹; Figueiredo-Alonso E¹; Lamas-González MJ²; Freiría-Barreiro G²; Cameselle-Teijeiro JF^{1*}

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM, Vigo and Cangas, Spain

²University Hospital Álvaro Cunqueiro of Vigo, Spain

³Professor of Gynecology and Obstetrics at the University of Santiago, Spain

⁴Northampton Community College, Pennsylvania, USA

Corresponding Author: Cameselle-Teijeiro JF

Clinical Oncology Research Center ADICAM, Travesía de
Vigo nº 2 - 2 C Vigo 36206, Spain.
Email: videoprimeria@meddocs-r.com

Published Online: May 15, 2020

eBook: Cancer Therapy

Publisher: MedDocs Publishers LLC

Online edition: <http://meddocsonline.org/>

Copyright: © Cameselle-Teijeiro JF (2020).

*This Chapter is distributed under the terms of
Creative Commons Attribution 4.0 International License*

Keywords: Male breast cancer; Primary breast carcinoma.

Introduction

The oldest known reference to male breast cancer (MBC)- although the word cancer was not used- has been found in an Egyptian manuscript on trauma surgery, the Edwin Smith Papyrus, around 3000-2500 BC [1]. The Greek physician Hippocrates (460-370 BC) used the term carcinoma to describe the "crab-like" spreading pattern of certain tumors, which Roman physician Celsus (28-50 BC) translated into cancer. A second important historical registry, with an extensive clinical description of MBC is attributed to John of Arderne, an English surgeon, in 1307 [2]. Not until the late nineteenth century can one find sufficient reference to cases in the literature.

MBC is a rare clinical entity and it is estimated that it represents less than 1% of all cases [3]. In some specific areas of Africa and Egypt, however, the incidence of MBC is almost 5%. This high incidence in those areas seems to be due to infectious liver diseases caused by schistosomiasis (bilharziasis), which like in a chain reaction, leads to high levels of estrogen (hyperestrogenism), strongly related to an increased risk of MBC [4]. Unlike female breast cancers, MBCs appear at a more advanced age, contributing to a higher mortality and comorbidity rate, and are frequently associated with metastasis and multiple primary cancers at other locations. Additionally, hormonal receptors for Estrogen (ER) and Progesterone (PR) are expressed in 90% and 96%, respectively, of MBCs, a higher proportion than in women [5,6].

The majority of the current information on MBC has been collected from retrospective studies of isolated cases with a very low number of patients [7-9]. Its low incidence highlights the difficulty of performance of randomized clinical trials, and only a scarce number of prospective studies with a significant number of cases have been published. As a consequence of this lack of data, very often the therapeutic decisions to treat MBCs are extrapolated from what has been learned from the study of female breast cancers.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador, revisiones y versión final).

9.4. SERIE DE CASOS: CÁNCERES MASCULINOS Y HERENCIA

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, Marín E, De Castro-Parga GJ, Figueiredo-Alonso E, Valdés-Pons J, Cameselle-Teijeiro JF. Heredity and Male Breast Cancer: A Series of 72 Men with Breast Cancer. International Journal of Medical Science and Health Research 2021; 5 (2): 155-166. doi: 10.51505/ijmshr.2021.5213. ISSN: 2581-3366. Impact Factor : 5.796.

International Journal of Medical Science and Health Research

Vol. 5, No. 02; 2021

ISSN: 2581-3366

Heredity and Male Breast Cancer: A Series of 72 Men with Breast Cancer

Authors:

Vanesa Rodríguez-Fernández, MD^{1,2}; Lucía Cameselle-Cortizo, MD¹; Alba García-Mallo, MD¹; Marín Ortiz Elena, MD²; Gonzalo J De Castro-Parga, MD, PhD³; Elena Figueiredo-Alonso, MD⁴; Javier Valdés-Pons, MD, PhD^{1,2}; Jorge F Cameselle-Teijeiro MD, PhD¹.

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM. Cangas (Spain).

² Service of Obstetrics and Gynecology. Álvaro Cunqueiro Hospital. Vigo (Spain).

³Breast Pathology Unit. Meixoeiro Hospital. Vigo (Spain).

⁴ Service of Obstetrics and Gynecology. Povisa Hospital. Vigo (Spain)

Corresponding author:

Vanesa Rodríguez Fernández, MD.

Service of Obstetrics and Gynecology. Vigo University Hospital Complex, Álvaro Cunqueiro Hospital.

Estrada Clara Campoamor nº 341 - 36312 Vigo. Pontevedra (Spain).

Phone: 0034 986 825 130 – 0034 986 825 137

doi: 10.51505/ijmshr.2021.5213

URL: <http://dx.doi.org/10.51505/ijmshr.2021.5213>

Abstract

Male breast cancer (BC) comprises less than 1% of all BCs. Family history of BC and the presence of genetic mutation are the main risk factors. Our objective is to estimate the prevalence of familial cancer aggregation and genetic mutations in a series of cases of male BCs. We studied a series of male BC patients from the health area of Vigo diagnosed between October 1997 and December 2020. 72 men with primary BC were included. The mean age of all male BCs was 69.0 years, similar to those of hereditary BCs (66.2). We observed a high frequency of bilaterality (4%). We highlight the underuse of genetic testing: only in 14 men (19.4%). The most frequently detected pathogenic mutation (n = 5: 7%) was in the BRCA2 gene, and 3 of them presented the same type of mutation (c.9382C> T (p.Arg3128Ter) in exon 25). We also detected a pathogenic mutation in the BRCA1 gene and the MUTYH gene. 34.6% of male BCs that were not genetically studied had an intense familial aggregation of cancer that was compatible with a hereditary cancer syndrome. 33.3% men had at least one other malignant neoplasm in addition to their BC, with prostate adenocarcinoma being the most frequent associated neoplasia (n = 8). Up to 15.3% were diagnosed with 3 or more malignant neoplasms. It is necessary to increase the genetic testing in male BC in order to identify hereditary BC and offer the pertinent preventive measures to them and their families.

Keywords: BRCA2 gene; Germline testing; Hereditary breast cancer; Male breast cancer.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Recogida de datos, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador, revisiones y versión final).

9.5. SERIE DE CASOS: CÁNCERES MASCULINOS Y CÁNCERES MÚLTIPLES

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Fernández M, Marín E, Valdés-Pons J, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Second Primary Cancers in Spanish Male Breast Cancer Patients. Archives of Oncology and Cancer Therapy 2020; 3 (1): 11-18. ISSN: 2638-5074.

Archives of Oncology and Cancer Therapy

ISSN: 2638-5074

Volume 3, Issue 1, 2020, PP: 11-18



Second Primary Cancers in Spanish Male Breast Cancer Patients

Vanesa Rodríguez-Fernández, MD^{1,2}, Lucía Cameselle-Cortizo, MD¹, María Fernández González, MD¹, Elena Marín Ortiz², Javier Valdés-Pons, MD, PhD^{1,2}, Alejandro Novo Domínguez, MD, PhD⁴, Jorge F Cameselle-Teijeiro MD, PhD¹, Fernando Carlos Schmitt MD, PhD⁵

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM, Cangas, Spain.

²Service of Obstetrics and Gynecology, Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Spain.

³Breast Pathology Unit, Meixoeiro Hospital, Vigo, Spain.

⁴Professor of Obstetrics and Gynecology, University of Santiago De Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

⁵Professor of Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal.

***Corresponding Author:** Vanesa Rodríguez Fernández, MD, Service of Obstetrics and Gynecology, Vigo University Hospital Complex, Álvaro Cunqueiro Hospital, Pontevedra, Spain.

Abstract

Introduction: Male breast cancer (BC) comprises less than 1% of all BCs. The development of second primary cancers in men with BC is an under-studied topic, with inconsistent data in the literature. The objective of this study is to analyze the cases of male BC in our series and to investigate its relationship with other primary cancers.

Material and Methods: Case series of male BC patients from our health area of Vigo diagnosed between October 1997 and March 2019.

Results: 71 men with primary BC were included, three of them presented bilateral BC. The mean age was 69.0 years (SD 9.6), with ages between 41 and 90 years. One third (33.8%) of men (24 of 71) had two or more primary cancers. Likewise, 14% of men (10 of 71) had at least three primary cancers. Of the 24 men with multiple primary cancers, we knew the familial cancer aggregation in 15 of them. More than 90% of them (14 of 15) had at least one first-degree relative with cancer and 20% (3 of 15) had a mutation in the BRCA2 gene.

Conclusion: Men with BC have a higher risk of developing a second primary cancer. This may be partly explained by the advanced age of men at the time of BC diagnosis and by the genetic predisposition associated with hereditary syndromes. These results encourage intensive and long-term follow-up and also the possibility of offering preventive measures, both for patients and their families.

Keywords: Male breast cancer; Second primary cancer; Multiple primary cancers.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Recogida datos, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador, revisiones y versión final).

9.6. SERIE DE CASOS: SALPINGO-OOFORRECTOMÍAS BILATERALES PROFILÁCTICAS

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, González L, Figueiredo-Alonso E, Lamas MJ, Valdés-Pons J, Cameselle-Teijeiro JF. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Series of 90 BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers and Literature Review. International Journal of Medical Science and Health Research 2021; 5(2): 142-154. ISSN: 2581-3366. Impact Factor : 5.796.

**International Journal of Medical Science and Health
Research**

Vol. 5, No. 02; 2021

ISSN: 2581-3366

Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy: A Series of 90 BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers and Literature Review

Authors:

Vanesa Rodríguez-Fernández, MD^{1,2}; Lucía Cameselle-Cortizo, MD¹; Laura González Rodríguez, MD²; Elena Figueiredo-Alonso, MD³; María José Lamas González, MD^{2,4}; Javier Valdés-Pons, MD, PhD^{1,2}; Jorge F Cameselle-Teijeiro MD, PhD¹.

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM. Cangas (Spain).

²Service of Obstetrics and Gynecology. Álvaro Cunqueiro Hospital. Vigo (Spain).

³Service of Obstetrics and Gynecology. Povisa Hospital. Vigo (Spain)

⁴Breast Pathology Unit. Meixoeiro Hospital. Vigo (Spain).

Corresponding Author:

Vanesa Rodríguez Fernández, MD.

Service of Obstetrics and Gynecology. Vigo University Hospital Complex, Álvaro Cunqueiro Hospital. Estrada Clara Campoamor Nº 341 - 36312 Vigo. Pontevedra (Spain).

Phone: 0034 986 825 130 – 0034 986 825 137

doi: 10.51505/ijmsr.2021.5212

URL: <http://dx.doi.org/10.51505/ijmsr.2021.5212>

Abstract

As long as we do not have an effective screening routine, risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) is considered the *gold standard* for ovarian, fallopian, and primary peritoneal cancer prevention in women with documented BRCA1/2 mutations or other mutations with increased risk of ovarian cancer. Our objective was to review the pathological findings of RRSO in BRCA mutations carriers in order to estimate the prevalence of occult ovarian/tubal carcinoma. We studied a series of 90 women BRCA1/2 mutation carriers, with or without previous breast cancer, who underwent RRSO in the hospitals of our health area of Vigo. In our series, 4 women (4.4%) were diagnosed with malignant lesions in the fallopian epithelium (all of them in early stages). The main predictor for detecting occult malignancy in women at high risk for ovarian cancer who are going to undergo RRSO is to adhere to the surgical-pathological protocol. However, we must always bear in mind that there will always be a residual risk of primary peritoneal carcinoma after RRSO (1.1% in our series). We emphasize the importance of performing a germ line testing for all women diagnosed with epithelial ovarian/fallopian/peritoneal cancer (NCCN Guidelines). Our data support the indication for RRSO in selected high-risk patients; and recall the importance of the identification of high-risk patients, in order to offer genetic counseling and preventive measures, both for patients and their families

Keywords: BRCA genes, Breast cancer, Fallopian cancer, Ovarian cancer, Primary peritoneal cancer, Risk-reducing salpingo-oophorectomy.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Recogida de datos, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador original, revisiones y versión final).

9.7. CASO CLÍNICO: ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA MASCULINA

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Lamas MJ, De Castro GJ, Valdés-Pons J, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Paget's disease of the male breast: An unusual case in a young man and literature review. *Current Problems in Cancer: Case Reports* 2020; 1: 100019. <https://doi.org/10.1016/j.cpcr.2020.100019>. Impact Factor: 3.264.

Current Problems in Cancer: Case Reports 1 (2020) 100019



Contents lists available at ScienceDirect

Current Problems in Cancer: Case Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cpcr



Case Reports

Paget's disease of the male breast: An unusual case in a young man and literature review



Vanesa Rodríguez-Fernández^{a,b,*}, Lucía Cameselle-Cortizo^a, María José Lamas González^{b,c}, Gonzalo José De Castro Parga^{a,c}, Javier Valdés-Pons^{a,b}, Alejandro Novo Domínguez^d, Jorge F Cameselle-Teijeiro^a, Fernando Carlos Schmitt^e

^a Clinical Oncology Research Center ADICAM, Casa da Bola, Rua Eugénio Sequeiros, 1, 36940 Cangas. Pontevedra, Spain

^b Service of Obstetrics and Gynecology, Álvaro Cunqueiro Hospital, Estrada Clara Campoamor n° 341, 36312 Vigo. Pontevedra, Spain

^c Breast Pathology Unit, Meixoeiro Hospital, Camino Meixoeiro s/n, 36213 Vigo. Pontevedra, Spain

^d Professor of Obstetrics and Gynecology, University of Santiago de Compostela, Rúa de San Francisco, s/n, 15782 Santiago de Compostela. A Coruña, Spain

^e Professor in the Faculty of Medicine, University of Porto, Porto (Portugal), Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Keywords:

Paget's disease
Nipple's disease
Breast cancer
Male breast cancer

ABSTRACT

Mammary Paget's disease (PD) is characterized by eczematous changes of the nipple-areolar complex and is usually associated with an underlying breast cancer (BC). PD of the breast is rare, comprising about 1–4% of all BC. Male BC is also uncommon, representing less than 1% of all BC. Thus, male mammary PD is extremely rare. We report the case of mammary PD associated with an underlying BC in situ in a 41-year-old young man who complained of bilateral gynecomastia and mild eczematous signs in the nipple.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (documento borrador, revisión y versión final).

9.8. CASO CLÍNICO: ANGIOSARCOMA PRIMARIO DE MAMA.

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, González L, Marín E, Valdés-Pons J, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Primary Breast Angiosarcoma: A Rare and Challenging Case Report. Archives of Oncology and Cancer Therapy 2020; 3(1): 19-25. ISSN: 2638-5074.

Archives of Oncology and Cancer Therapy

ISSN: 2638-5074

Volume 3, Issue 1, 2020, PP: 19-25



Primary Breast Angiosarcoma: A Rare and Challenging Case Report

Vanesa Rodríguez-Fernández, MD^{1,2}, Lucía Cameselle-Cortizo, MD¹, Alba García-Mallo, MD¹
Laura González Rodríguez, MD², Elena Marín Ortiz, MD², Javier Valdés-Pons, MD, PhD^{1,2}
Alejandro Novo Domínguez, MD, PhD⁴, Jorge F Cameselle-Teijeiro MD, PhD¹
Fernando Carlos Schmitt MD, PhD⁵

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM, Cangas, Spain.

²Service of Obstetrics and Gynecology. Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo, Spain.

³Breast Pathology Unit, Meixoeiro Hospital, Vigo, Spain.

⁴Professor of Obstetrics and Gynecology at the Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

⁵Professor at the Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal.

***Corresponding Author:** Vanesa Rodríguez Fernández, MD, Service of Obstetrics and Gynecology, Vigo University Hospital Complex, Álvaro Cunqueiro Hospital, Pontevedra, Spain.

Abstract

Primary angiosarcoma of the breast is a life-threatening and rare disease (0.04% of all breast cancers -BCs-). It has a variable and non-specific clinical, radiological and histological presentation; therefore its diagnosis is usually challenging. It predominantly affects young patients and there is often an excessive diagnostic delay, due to errors in the evaluation of imaging techniques and histological study. We report the case of a 56-year-old woman, with a history of bilateral breast reduction 10 years ago but with no personal history of BC or breast irradiation, who consulted for a rapidly growing breast mass. Initially, it was interpreted preoperatively as benign (haemorrhagic cyst); but its complete surgical removal confirmed the diagnosis of primary breast angiosarcoma. The tumor had a very aggressive behaviour, causing death 5 months after diagnosis.

Keywords: Breast angiosarcoma; Primary angiosarcoma; Breast cancer.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador, revisión y versión final).

9.9. CASO CLÍNICO: ANGIOSARCOMA DE MAMA RADIOINDUCIDO

Rodríguez Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Radiation-Induced Breast Angiosarcoma After Breast Cancer: A Case Report. *AJBSR* 2020; 10(3): 246-250. MS.ID.001506. DOI: 10.34297/AJBSR.2020.10.001506. Impact Factor: 1.042.

Case Report

Copy Right@ Rodríguez Fernández V

Radiation-Induced Breast Angiosarcoma After Breast Cancer: A Case Report

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, García-Mallo A, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF and Schmitt FC

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM. Cangas, Spain

²Service of Obstetrics and Gynecology. Álvaro Cunqueiro Hospital. Vigo, Spain

³Breast Pathology Unit. Meixoeiro Hospital. Vigo, Spain

⁴Professor of Obstetrics and Gynecology at the Faculty of Medicine. University of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain

⁵Professor at the Faculty of Medicine. University of Porto. Porto, Portugal

***Corresponding author:** Rodríguez Fernández V, Service of Obstetrics and Gynecology, Vigo University Hospital Complex, Álvaro Cunqueiro Hospital, Spain

To Cite This Article: Rodríguez Fernández V. Radiation-Induced Breast Angiosarcoma After Breast Cancer: A Case Report. 2020 - 10(3). *AJBSR*. MS.ID.001506. DOI: [10.34297/AJBSR.2020.10.001506](https://doi.org/10.34297/AJBSR.2020.10.001506).

Received:  July 15, 2020; **Published:**  September 16, 2020

Abstract

Radiation-induced breast angiosarcoma is a rare but very aggressive tumor, with high local recurrence rate and poor survival. The approximate incidence of this tumor after radiation therapy (RT) for breast cancer (BC) is 0.1%. The clinical presentation and diagnostic imaging are non-specific; so angiosarcomas are often initially confused with dermatoses attributable to RT, leading to delays in diagnosis. In this article we describe the clinical, radiological and pathological findings of a 76-year-old woman who developed an angiosarcoma two and a half years after RT for BC and died 11 months after this diagnosis. It represents a clinical, radiological and histological challenge. We must always consider and rule out this entity in the face of radioinduced vascular lesions, since early diagnosis and aggressive treatment with free margins are the main prognostic factors.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador, revisiones y versión final).

9.10. CASO CLÍNICO: ANGIOSARCOMA DE MAMA RADIOINDUCIDO EN VARÓN

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Novo-Domínguez A, Villar-Fernández B, De Castro-Parga G, Valdés-Pons J, Estévez-Diz A, García-Mallo A, Figueiredo-Alonso E, Fernández-Vázquez P, Cameselle-Teijeiro JF. Angiosarcoma after radiotherapy for male breast cancer: A rare clinical case. Cancer Therapy 2020; 3: 1-4. eBook: MedDocs Publishers LLC.

MedDocs eBooks

Angiosarcoma after radiotherapy for male breast cancer: A rare clinical case

Rodríguez-Fernández V^{1,2}; Cameselle-Cortizo L¹; Novo-Domínguez A³; Villar-Fernández B⁴; De Castro-Parga G²; Valdés-Pons J^{1,2}; Estévez-Diz A¹; García-Mallo A¹; Figueiredo-Alonso E¹; Fernández-Vázquez P²; Cameselle-Teijeiro JF^{1*}

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM, Vigo and Cangas, Spain.

²University Hospital Álvaro Cunqueiro of Vigo, Spain.

³Professor of Gynecology and Obstetrics at the University of Santiago, Spain.

⁴Northampton Community College, Pennsylvania, USA.

Corresponding Author: Cameselle-Teijeiro JF

Clinical Oncology Research Center ADICAM, Travesía de Vigo nº 2 - 2 C Vigo 36206, Spain.

Email: videoprimeria@meddocs-r.com

Published Online: May 15, 2020

eBook: Cancer Therapy

Publisher: MedDocs Publishers LLC

Online edition: <http://meddocsonline.org/>

Copyright: © Cameselle-Teijeiro JF (2020).

This Chapter is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License

Introduction

Soft tissue sarcomas are a heterogeneous group of malignant neoplasms derived from mesenchymal cells. Breast sarcomas are rare, representing less than 1% of all breast cancers and less than 5% of all soft tissue sarcomas [1,2]. The subtype of sarcoma strongly linked to the breast is the angiosarcoma, originating in the endothelial vascular or lymphatic cells. It is usually aggressive, with rapid proliferation and infiltration into the surrounding tissues. Based on their etiology, it can be classified as primary (de novo) and secondary (related to a treatment for breast cancer, after radiotherapy, or due to lymphedema in the arm or breast after the treatment). Despite its rare incidence, its long latency and high mortality rate justify the need for long-term follow-ups.

In this report, we present the case of a man with an angiosarcoma in the arm with lymphedema at the age of 91, after having been treated eleven years earlier for breast cancer, with surgery, radiation, chemotherapy (6 cycles of CMF-cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil) and hormone therapy (Tamoxifen for 5 years and Letrozol for another 4 years).

This clinical case is important to discuss as it is extremely rare for two reasons: First, the low incidence rate of breast cancer in males, and secondly, because secondary angiosarcomas are infrequent as a consequence of breast cancer treatments.

Clinical case

We present the case of a male patient diagnosed with breast cancer at the age of 79. This man had a personal history with a diagnosis of a prostatic adenocarcinoma treated seven years earlier with hormonal therapy, and a family history of a first degree relative (mother) diagnosed with breast cancer at the age of 60. The intervention for breast cancer in this male included a radical mastectomy in the right side, with ipsilateral axillary lymphadenectomy. He also received adjuvant treatment with radiation therapy, chemotherapy (6 cycles of CMF-Cyclophosphamide + Methotrexate + 5-Fluorouracil) and hormonal therapy (Tamoxifen for 5 years and Letrozol for another 4 years).

The primary mammary adenocarcinoma that he presented was an invasive ductal carcinoma known as not other wise

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador, revisiones y versión final).

9.11. CASO CLÍNICO: SÍNDROME STEWART-TREVES

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Valdés-Pons J, Novo A, Figueiredo-Alonso E, Corbillón A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC. Stewart-Treves Syndrome Involving Chronic Lymphedema Postmastectomy: a Case Report and Review of the Literature. International Journal of Medical Science and Health Research 2020; 4(5): 85-92. ISSN: 2581-3366. Impact Factor: 5.796.

International Journal of Medical Science and Health Research

Vol. 4, No. 05; 2020

ISSN: 2581-3366

Stewart-Treves Syndrome Involving Chronic Lymphedema Postmastectomy: a Case Report and Review of the Literature.

Vanesa Rodríguez-Fernández, MD^{1,2}; Lucía Cameselle-Cortizo, MD¹; Javier Valdés-Pons, MD, PhD^{1,2}; Alejandro Novo Domínguez, MD, PhD³; Elena Figueiredo-Alonso, MD¹; Ángeles Corbillón Estévez, MD¹; Jorge F Cameselle-Teijeiro MD, PhD¹; Fernando Carlos Schmitt MD, PhD⁴.

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM. Cangas (Spain).

²Service of Obstetrics and Gynecology. Álvaro Cunqueiro Hospital. Vigo (Spain).

³Professor of Obstetrics and Gynecology at the Faculty of Medicine. University of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela (Spain).

⁴Professor at the Faculty of Medicine. University of Porto. Porto (Portugal).

Corresponding author:

Vanesa Rodríguez Fernández, MD.

Service of Obstetrics and Gynecology. Vigo University Hospital Complex, Álvaro Cunqueiro Hospital.

Address: Estrada Clara Campoamor nº 341 - 36312 Vigo, Pontevedra (Spain).

Phone: 0034 986 825 130 – 0034 986 825 137

Authors' citation:

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Valdés-Pons J, Novo A, Figueiredo-Alonso E, Corbillón A, Cameselle-Teijeiro JF, Schmitt FC.

Acknowledgments

We thank our colleagues from the Breast Unit of Meixoeiro Hospital who provided insight and expertise that greatly assisted the research. We also would like to thank the patient's family for allowing us to publish the case report.

Abstract

Stewart-Treves syndrome (STS) is a rare and fatal entity, defined as the cutaneous angiosarcoma that arises in the context of long-standing chronic lymphedema. It usually occurs in women who develop lymphedema in the upper limb secondary to treatment for breast cancer (BC). It occurs in approximately 0.5% of patients who survive at least 5 years after radical mastectomy. Here, we present the case of an 84-year-old woman with chronic lymphedema secondary to BC surgery. She developed a purple macule over the area with chronic lymphedema 7 and a half years after BC diagnosis. Pathological results from biopsies of the lesion were consistent with angiosarcoma (STS). She received chemotherapy treatment followed by amputation of the affected limb. She died 18 months after diagnosis, due to local and distant spread of the disease. Despite the treatment, the prognosis remains severe with poor survival.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador original, revisiones y versión final).

9.12. CASO CLÍNICO: CARCINOMA ESCAMOSO CUTÁNEO MAMARIO

Rodríguez-Fernández V, Cameselle-Cortizo L, Valdés-Pons J, Novo A, Cameselle-Teijeiro JF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Mimicking Breast Cancer. J Cancer Biol Clin Oncol 2021; 3(1): 001- 003. Impact Factor: 3.656.



CASE REPORT

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Mimicking Breast Cancer

Vanesa Rodríguez-Fernández, MD^{1,2*}, Lucía Cameselle-Cortizo, MD¹, Javier Valdés-Pons, MD, PhD^{1,2}, Alejandro Novo Domínguez, MD, PhD³, Jorge F Cameselle-Teijeiro MD, PhD¹

¹Clinical Oncology Research Center ADICAM, Cangas (Spain)

²Service of Obstetrics and Gynecology, Álvaro Cunqueiro Hospital, Vigo (Spain)

³Professor of Obstetrics and Gynecology at the Faculty of Medicine, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (Spain)

Abstract

We present the case of an 82-year-old Caucasian woman with hypertension and diabetes but no other relevant personal or family history, who developed a large breast nodule. It was initially confused, both in imaging tests and in breast biopsy, with an invasive breast carcinoma. However, after its surgical excision, the definitive diagnosis was squamous cell carcinoma of cutaneous origin. At the time of diagnosis, it was a locally advanced cancer that continued with a local and distant aggressive behaviour, causing the death of the woman 16 months after diagnosis. It is an extremely rare case of cutaneous squamous cell carcinoma due to its aggressiveness and location, mimicking breast cancer.

Keywords: Squamous Cell Carcinoma; Cutaneous Squamous cell carcinoma; Skin; Breast; Breast Cancer.

* Contribución de la doctoranda: Conceptualización, Investigación, Búsqueda bibliográfica, Redacción (borrador original, revisión y versión final).